

OPTICAL TECHNIQUES FOR EXAMINATION OF BIOLOGICAL TISSUE

Publication number: JP10510626T

Publication date: 1998-10-13

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International: G01N21/17; A61B5/00; A61B16/00; G01N21/47; G01N21/17; A61B5/00; A61B16/00; G01N21/47; (IPC1-7): G01N21/17; A61B10/00

- European: A61B5/00N4; A61B5/00P; A61B5/00P2; G01N21/47S

Application number: JP19960519119T 19961204

Priority number(s): WO1996US15694 19961204; US19940349018 19941202

Also published as:

WO9816596 (A1)
EP0796057 (A1)
US5820558 (A1)
EP0796057 (A4)
EP0796057 (A0)

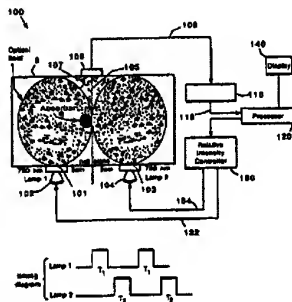
more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP10510626T

Abstract of corresponding document: WO9616596

Methods and systems are described that examine tissue (8) positioned between input ports (101, 103) and a detection port (107). At least one source of a visible or infrared wavelength (102, 104) is provided that introduces electromagnetic radiation into the subject. The detection port is optically coupled to a detector (108) that is connected to a detector circuit (101). Radiation intensities are selected for introduction at the input ports to define a null plane (105) in the tissue. The detection port is positioned relative to the null plane. Radiation is introduced into the subject at the first input port and the radiation that migrates through the tissue is detected. The detector circuit stores a first detector signal corresponding to the first detected radiation. Radiation is introduced at the second input port and is detected. The first detector signal is subtracted from a second detector signal corresponding to the second detected radiation to obtain processed data.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-510626

(43) 公表日 平成10年(1998)10月13日

(51) IntCl⁴
G 0 1 N 21/17
A 6 1 B 10/00

続列記号

F 1
G 0 1 N 21/17
A 6 1 B 10/00

A
E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 74 頁)

(21) 出願番号 特願平8-519119
(86) (22) 出願日 平成7年(1995)12月4日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)6月2日
(86) 国際出願番号 PCT/US95/15694
(87) 国際公開番号 WO96/16696
(87) 国際公開日 平成8年(1996)6月6日
(31) 優先権主張番号 08/849, 018
(32) 優先日 1994年12月2日
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M, C, NL, PT, SE), CA, CN, JP, US

(71) 出願人 ノン・インヴェイシヴ テクノロジイ, インク.
アメリカ合衆国, 19104 ペンシルヴァニア, フィラデルフィア, バイン ストリート 4014
(72) 発明者 チャンス, プリントン
アメリカ合衆国, 33050 フロリダ, マラソン, ブルース コート 206
(74) 代理人 弁理士 岡部 正夫 (外11名)

(54) 発明の名称 生物学的組織の検査のための光学装置

(57) 【要約】

入射口 (101, 103) 及び検出口 (107) の間に位置する組織 (8) を検査する方法及びシステムが記載される。対象に可視又は赤外放射の電磁波を導入する光源 (102, 104) が設けられる。検出口は検出器 (106) に光学的に結合し、検出器は検出回路 (110) につながっている。入射口で導入される放射の強度は組織内に等位面 (105) を頻度するように選択される。検出口は等位面に相対的に位置付けられる。第1の入射口から対象の中に放射が導入され、組織内を進行した放射が検出される。検出回路は第1の検出放射に対応する第1の検出信号を保存する。第2の入射口から放射が導入され検出される。第2の検出放射に対応する第2の検出信号から第1の検出信号を差し引くことにより処理データが得られる。

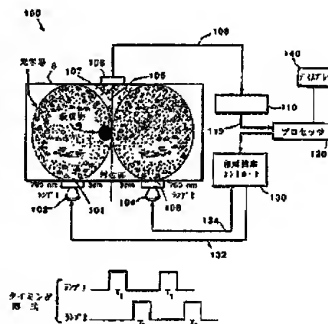


Fig. 11

(2)

特表平10-510626

【特許請求の範囲】

1. 対象となる生物学的組織の検査に有用なデータ信号を導出する分光学的方法であって、

組織内を進行する際に散乱及び吸収されるように選択された可視又は赤外波長の電磁放射源を少なくとも1つ設け、この放射源は少なくとも2つの入射口に光学的に結合しており、また検出器に光学的に結合した検出口を設け、この検出器は検出回路につながっており：

第1の入射口と第2の入射口を当該対象組織の選ばれた入射位置に対して定位させ；

各入射口について組織に導入させる放射の強度を選択し、この選択された放射強度が組織中に零位面を規定し：

上記零位面に対応して上記検出口を被検組織の選択された検出位置に対して定位させ、上記入射位置と検出位置とが対象となる一定の被検組織を規定し：

上記第1の入射口において第1の強度の放射を組織に導入し；

上記検出口において被検組織中を進行してきた上記第1の放射を検出し；

上記検出回路内に上記第1の検出放射に対応する第1の検出信号を保存し；

上記第2の入射口において第2の強度の放射を組織に導入し；

上記検出口において被検組織中を進行してきた上記第2の放射を検出し；

上記検出回路内に上記第2の検出放射に対応する第2の検出信号

を保存し：

上記第2の検出信号から上記第1の検出信号を差し引くことによって上記一定の組織の性質に対応する処理データを得る、各工程からなることを特徴とする方法。

2. 対象となる生物学的組織の検査に有用なデータ信号を導出する分光学的方法であって、

組織内を進行する際に散乱及び吸収されるように選択された可視又は赤外波長の電磁放射源を設け、この放射源は入射口に光学的に結合しており、また少なくとも1つの検出器に光学的に結合した少なくとも2つの検出口を設け、この検出

(3)

特表平10-510626

器は検出回路につながっており；

入射口を当該対象組織の選ばれた入射位置に対して定位させ；

第1の検出口と第2の検出口を被検組織の選択された検出位置に対して定位させ、上記両位置が対象となる一定の被検組織中に零位面を規定し；

上記入射口において選択された強度の放射を組織に導入し；

上記第1の検出口において被検組織中を進行してきた放射を検出して上記検出回路内に上記検出放射に対応する第1の検出信号を保存し；

上記第2の検出口において被検組織中を進行してきた放射を検出して上記検出回路内に上記検出放射に対応する第2の検出信号を保存し；

上記第2の検出信号から上記第1の検出信号を差し引くことによって上記一定の組織の性質に対応する処理データを得る、各工程か

らなることを特徴とする方法。

3. 該第1の検出信号及び該第2の検出信号を該検出回路によりアナログ形式で保存し差し引く請求項1又は2記載の方法。

4. 該保存工程の前に該第1及び第2の検出信号をデジタル形式に変換し、該差し引き工程を該第1の検出信号及び該第2の検出信号についてデジタル回路によりデジタルで行う請求項1又は2記載の方法。

5. 該入射口及び検出口をそれぞれ選択された位置に定位させる工程が被検組織の表面にそれらを定位させる請求項1～4のいずれか記載の方法。

6. 該入射口及び検出口を定位させる工程が該入射位置及び検出位置にそれらを配向することを含む請求項1又は2記載の方法。

7. 該入射口及び検出口の配向がそれらの光学要素を該位置に向ける請求項5記載の方法。

8. 該定位工程が該零位面及び該検出器を該一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引することにより行われる請求項1～7記載の方法。

9. 該第1及び第2の放射強度を選択する工程が該零位面を該一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引することにより行われ、その掃引と同時に並行的に該検出口を該掃引される零位面に対応させて該検出位置に定位させることを更に

(4)

特表平10-510626

含む請求項1記載の方法。

10、散検出工程が該第1及び第2の検出口における相対的検出強度を変化させて該零位面を該一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引することにより行われ、その掃引と同時並行的に該入射

口を該掃引される零位面に対応させて該入射位置に定位させることを更に含む請求項2記載の方法。

11、該一定の組織内の一部に残りの領域とは異なる散乱又は吸収特性を示す領域を設定する請求項1～10のいずれか記載の方法。

12、該異なる散乱又は吸収特性を示す組織領域を含む被検組織を画像化することを更に含む請求項11記載の方法。

13、該処理データ並びに該入射口及び該検出口の位置関係を利用して被検組織の像を表示することを更に含む請求項1又は2記載の方法。

14、該選択された波長が感受される外国性ピグメントを組織に導入する工程を更に含む請求項1～13記載の方法。

15、該外国性ピグメントが異なる散乱又は吸収特性を示す組織領域に優先的に蓄積される請求項14記載の方法。

16、該外国性ピグメントが選択された波長で照射されたときに蛍光ピグメントであり、該検出工程が該蛍光ピグメントの放射波長を優先的に検出する請求項14記載の方法。

17、対象となる生物学的組織の検査のための分光学的システムであって、

少なくとも1つの可視又は赤外波長の電磁放射の光源；

上記光源に光学的に結合し、被検組織中に零位面を規定する既知強度の上記放射をその組織の選択された入射位置において導入するように構成された少なくとも2つの入射口；

上記零位面に対する被検組織の選択された検出位置に定位された検出口；

上記検出口に光学的に結合し、被検組織内を進行してきた放射を検出するように構成された検出器；

(5)

特表平10-510626

サンプル及び保持回路並びに減法回路を含み、上記検出器に結合してそれから検出信号を受け取る検出回路、

（上記検出回路は、第1の入射口からの上記放射の入射と組織内を進行する間に散乱され吸収された放射の検出とを相関させ、検出した放射を第1の検出信号として保存し；

上記検出回路はまた、第2の入射口からの上記放射の入射と組織内を進行する間に散乱され吸収された放射の検出とを相関させ、検出した放射を第2の検出信号として保存し；

上記減法回路は上記検出信号同士を差し引く。）；及び

上記減法回路に結合してそれから処理データを受け取り、被検組織を評価するように構成されたプロセッサ、からなることを特徴とするシステム。

18. 対象となる生物学的組織の検査のための分光学的システムであって、

可視又は赤外波長の電磁放射の光源；

上記光源に光学的に結合し、被検組織の選択された入射位置において上記放射を導入するように構成された入射口；

被検組織中に零位面を規定する選択された検出位置に対して定位された少なくとも2つの検出口に光学的に結合した検出器；

サンプル及び保持回路並びに減法回路を含み、上記検出器に結合してそれから検出信号を受け取る検出回路、

（上記検出回路は、上記入射口からの上記放射の入射と組織内を

進行する間に散乱され吸収された放射の上記第1の検出口における検出とを相関させ、検出した放射を第1の検出信号として保存し；

上記検出回路はまた、上記入射口からの上記放射の入射と組織内を進行する間に散乱され吸収された放射の上記第2の検出口における検出とを相関させ、検出した放射を第2の検出信号として保存し；

上記減法回路は上記検出信号同士を差し引く。）；及び

上記減法回路に結合してそれから処理データを受け取り、被検組織を評価するように構成されたプロセッサ、からなることを特徴とするシステム。

(6)

特表平10-510626

19. 該第1及び第2の入射口から入射する放射の強度を調整するように構成された強度制御手段をさらに含む請求項17記載のシステム。

20. 該強度制御手段がさらに該零位面を該一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引するように構成される請求項19記載のシステム。

21. 該検出口を該零位面に対応する検出位置に変位させるように構成された定位手段をさらに含む請求項19又は20記載のシステム。

22. 該入射口を選択された位置に変位させるように構成された定位手段をさらに含む請求項17、19、20又は21記載のシステム。

23. 該第1及び第2の検出口における相対的検出感度を变化させることにより該零位面を該一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引するように構成される検出器制御手段をさらに含む請求項

18記載のシステム。

24. 該入射口を選択された位置に変位させるように構成された定位手段をさらに含む請求項18又は23記載のシステム。

25. 該入射又は検出口が直線的に配列している請求項17～24のいずれか記載のシステム。

26. 該入射又は検出口が二次元的に配列している請求項17～24のいずれか記載のシステム。

27. 該減法回路が、該サンプル及び保持回路に結合し、該第1及び第2の検出信号をアジタル化してアジタル検出信号を生成し、該アジタル検出信号同士を差し引きすることにより該処理データを得るように構成されたアナログ-アジタル変換器をさらに含む請求項17～26記載のシステム。

28. 該プロセッサに結合して該処理データを受け取り、画像データを生成する画像プロセッサ；及び

該画像プロセッサに結合し、被検組織を表す該画像データを表示するように構成されたディスプレイをさらに含む請求項17～27記載のシステム。

29. 該プロセッサがさらに、該一定の組織内の一部に残りの領域とは異なる散乱又は吸収特性を示す組織領域を設定するように構成された請求項17～28記

(7)

特表平10-510626

載のシステム。

30、該画像プロセッサがさらに、該異なる散乱又は吸収特性を示す設定された組織領域の画像データを生成するように構成され、該ディスプレイがその画像データを表示するように構成された請求項29記載のシステム。

31、該波長が被検組織の内因性ピグメントに感受される請求項17～30記載のシステム。

32、該波長が被検組織の外因性ピグメントに感受される請求項17～31記載のシステム。

(8)

特表平10-510626

【発明の詳細な説明】

生物学的組織の検査のための光学技術

背景技術

本発明は、可視または赤外線を用いた生物学的組織の検査や撮像に関する。

伝統的に、潜在的に有害な電離放射線（例えば、X線または γ 線）が、生物学的組織を撮像するために使用されてきた。この放射線は真っ直ぐ、弾道的軌道で組織内に広まる、即ちその放射線の分散は無視できる程度である。従って、撮像は異なる組織タイプの吸収レベルの評価に基づく。例えば、レントゲン写真においては、X線フィルムは明暗点を含む。コンピュータ化された断面放射線写真（CT）などの、より複雑なシステムにおいては、人体器官の横断面像が異なる角度での人体の断面を通じてX線放射を伝達させ、そしてX線伝達の変化を電子的に検出することにより創られる。検出された強度情報は、一枚の横断面に位置する複数の点で組織のX線吸収を再構築するコンピュータ内にデジタル的に記憶される。

近赤外線（NIR）は、組織（例えば、脳、指、または耳朶）内の酸素代謝を非侵襲的に研究するために使用された。医学的撮像のために可視のNIRや赤外線（IR）を用いると、焼つかの効果をもたらす。NIRまたはIR範囲において、脂肪と組織との間のコントラスト要因はX線範囲におけるよりもっと大きい。更に、

IR放射線が目に見えることが、X線放射線よりも望まれる、それは非電離であるので、潜在的にほとんど副作用を引き起こさないからである。但し、可視または赤外線などの低エネルギー放射線では、その放射線が強く分散され、そして生物学的組織内に吸収され、そしてその移動行路は、横断面撮像技術の一定の局面を適用出来なくして、直接で近似され得ない。

最近、NIR撮像へのあるアプローチが提案されている。Oda氏外によるS
P I E Vol. 1431, p 284, 1991年での「Non-Invasive Hemoglobin Oxygenation Monitor and computerized Tomography of NIR Spe

(9)

特表平10-510626

ctrometry (非侵襲性ヘモグロビン酸素投与モニターとNIR分光測定
のコンピュータ断層放射線写真)」で着手された一つのアプローチは、X線CT
でのX線の使用に類似した方法でNIR放射線を用いる。この装置においては、
X線ソースはNIR範囲の光を発光する三つのレーザーダイオードと置き換えら
れる。NIR-CTは撮像された組織を通じて伝達された三レーザーダイオード
の光を検出するために一組の増倍型光電管を用いる。検出されたデータは、検出
されたX線データが扱われたのと同方法でオリジナルのX線CTスキャナース
テムのコンピュータで操作される。

異なるアプローチが、S. R. Arriagde氏外によるSPIE Vol.
. 1431, p204, 1991年、での「Reconstruction M
ethods for Infra-red Absorption Imag
ing、(赤外線吸収撮像のための再構成法)」；F. A. Grunbaum氏
外によるSPIE Vol. 1431, p232, 1991年、での「Diff
use Tomography (拡散断層撮影法)」；B. Chance氏外に
よる「SPIE Vol. 1431 (1991年)、p84, p180、そして
p264で、そして非電離放射線の分散局面と撮像におけるその重要性を認識し
た他の人々により提案された。これらの技術のどれも、充分には全ての状況を満
たさなかった。

要約すれば、尚も、内因性または外因性色素に敏感な波長の可視またはIR放
射線を利用する改良された撮像システムへの必要性がある。

発明の要約

本発明は、入射口と検出口の間におかれた対象に適用してその分光学的検査を
行うためのシステム及び方法に関する。

1つの局面によれば、本発明は、対象となる組織の検査のための分光学的シ
ステムであって、組織中を進行する間に散乱及び吸収されるように選択された少な
くとも1つの可視又は赤外波長の電磁放射の光源；上記光源に光学的に結合し、
被検組織中に零位面を規定

(10)

特表平10-510626

する既知強度の上記放射をその組織の選択された入射位置において導入するように構成された少なくとも2つの入射口；上記零位面に対する被検組織の選択された検出位置に定位された検出口；上記検出口に光学的に結合し、被検組織内を進行してきた放射を動作中に検出するように構成された検出器；上記検出器に結合してそれから検出信号を受け取る検出回路（上記検出回路は、いずれもそれに結合したサンプル及び保持回路並びに減法回路を含み、第1の入射口から検出口に進行してきた放射と第2の入射口から検出口に進行してきた放射とを互いに差し引きして処理データを得るように構成される。）；及び上記減法回路に結合してそれから処理データを受け取り、被検組織を評価するように構成されたプロセッサ、を含んでなるシステムに係る。

別の局面によれば、本発明は、対象となる組織の検査のための分光学的システムであって、可視又は赤外波長の電磁放射の光源；上記光源に光学的に結合し、被検組織の選択された入射位置において上記放射を導入するように構成された入射口；被検組織中に零位面を規定する選択された検出位置に対して定位された少なくとも2つの検出口に光学的に結合し、被検組織中を上記検出口まで進行してきた放射を検出するように構成された検出器；サンプル及び保持回路並びに減法回路を含み、上記検出器に結合してそれから検出信号を受け取る検出回路（上記検出回路は、上記入射口からの上記放射の入射と組織内を進行する間に散乱され吸収された放射の上記第1の検出口における検出とを相関させ、検出した放射を第1の検出信号として保存し、上記検出回路はまた、上記入射口からの上記放射

の入射と組織内を進行する間に散乱され吸収された放射の上記第2の検出口における検出とを相関させ、検出した放射を第2の検出信号として保存し、上記減法回路は上記検出信号同士を差し引くように構成される。）；及び上記減法回路に結合してそれから処理データを受け取り、被検組織を評価するように構成されたプロセッサ、を含んでなるシステムに係る。

本発明の各種態様には、以下の一以上の付加的特徴が含まれる。

上記分光システムは、第1及び第2の入射口から入射する放射の強度を調整するように構成された強度制御手段を含むことができる。該強度制御手段は零位面

(11)

特表平10-510626

を一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引するように強度を調整することができる。

上記分光システムは、検出口を零位面に対応する検出位置に変位させるように構成された定位手段、又は入射口を選択された位置に変位させるように構成された定位手段を含むことが好ましい。

上記分光システムは、第1及び第2の検出口における相対的検出感度を変化させることにより零位面を一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引するように構成される検出器制御手段を含むことが好ましい。

好ましくは減法回路は、サンプル及び保持回路に結合し、検出信号をデジタル化してデジタル検出信号を生感するように構成されたアナログ-デジタル変換器を含み、第1の入射口から検出口まで進行してきた放射に対応するデジタル検出信号と第2の入射口から検出口まで進行してきた放射に対応するデジタル検出信号とを互いに差し引きすることにより処理データを得る。

入射又は検出口は直線的に配列していることが好ましい。入射又は検出口は二次元的に配列していることも好ましい。上記分光システムはまた、プロセッサに結合して該処理データを受け取り、異なる入射及び検出口の組合せに対応する処理データを保存して画像データを生成するように構成された画像プロセッサ、及び画像プロセッサに結合し、被検組織を表す該画像データを表示するように構成されたディスプレイを含むことが好ましい。

上記波長は被検組織の内因性ピグメントに感受されることが好ましい。また上記波長は被検組織の外因性ピグメントに感受されることも好ましい。

別の一般的局面によれば、本発明は、組織の分光学的検査方法であって、組織内を進行する際に散乱及び吸収されるように選択された可視又は赤外波長の電磁放射源を少なくとも1つ設け、この放射源は少なくとも2つの入射口に光学的に結合しており、また検出器に光学的に結合した検出口を設け、この検出器は検出回路につながっており、第1の入射口と第2の入射口を当該対象組織の選ばれた入射位置に対して定位させ、各入射口について組織に導入させる放射の強度を選択し、この選択された放射強度が組織中に零位面を規定し、上記零位面に対応し、

(12)

特表平10-519626

て上記検出口を被検組織の選択された検出位置に対して定位させ、上記入射位置と検出位置とが対象となる一定の被検組織を規定し；上記第1の入射口において第1の強度の放射を組織に導入し；上記検出口において被検組織中を進行してきた上記第1の放射を検出し；上記検出回路内に上記第1の検出放射に対応する第1の検出信号を保存し；上記第2の入射口において

第2の強度の放射を組織に導入し；上記検出口において被検組織中を進行してきた上記第2の放射を検出し；上記検出回路内に上記第2の検出放射に対応する第2の検出信号を保存し；上記第2の検出信号から上記第1の検出信号を差し引くことによって処理データを取得し、上記処理データを用いて被検組織を検査する、各工程からなる方法にも係る。

上記分光学的方法は、第1及び第2の放射強度を選択する工程が、零位面を一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引することにより行われる工程、及び検出器を掃引される零位面に対応させて検出位置に定位させることを更に含むことが好ましい。

別の一般的局面によれば、本発明は、組織の分光学的検査方法であって、組織内を進行する際に散乱及び吸収されるように選択された可視又は赤外波長の電磁放射源を設け、この放射源は入射口に光学的に結合しており、また少なくとも1つの検出器に光学的に結合した少なくとも2つの検出口を設け、この検出器は検出回路につながっており；入射口を当該対象組織の選ばれた入射位置に対して定位させ；第1の検出口と第2の検出口を被検組織の選択された検出位置に対して定位させ、上記両位置が対象となる一定の被検組織中に零位面を規定し；上記入射口において選択された強度の放射を組織に導入し；上記第1の検出口において被検組織中を進行してきた放射を検出して上記検出回路内に上記検出放射に対応する第1の検出信号を保存し；上記第2の検出口において被検組織中を進行してきた放射を検出して上記検出回路内に上記検出放射に対応する第2の検出信号を保存し；上記第2の検出信号から上記第1の検出信号

を差し引くことによって上記一定の組織の性質に対応する処理データを得る、各

(13)

特表平10-510626

工程からなる方法に係る。

検出工程は、該第1及び第2の検出口における相対的検出強度を変化させて該零位面を該一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引することにより行われることが好ましく、またその掃引と同時に並行的に該入射口を該掃引される零位面对應させて該入射位置に定位させることを更に含むこともできる。

本発明の更なる態様は、以下の一以上の付加的特徴を含むことができる。

第1の検出信号及び第2の検出信号は検出回路によりアナログ形式で好ましく保存され差し引かれる。保存工程の前に第1及び第2の検出信号をデジタル形式に変換し、差し引き工程を第1の検出信号及び第2の検出信号についてデジタル回路によりデジタルで行うことも好ましい。

入射口及び検出口をそれぞれ選択された位置に定位させる工程が、被検組織の表面にそれらを定位させることは好ましい。入射口を定位させる工程が、該入射位置にそれらを配向し、それにより被検組織の入射位置で放射が導入できるようにすることを含むことは好ましい。入射口を配向する工程は好ましくは、それらの光学要素を入射位置に向けることを含む。定位工程は好ましくは、零位面及び検出器を一定の被検組織の少なくとも一部にわたって掃引することにより行われる。

上記分光学的方法は好ましくは、一定の組織内の一部に残りの領域とは異なる散乱又は吸収特性を示す領域を設定することを含む。

この方法は好ましくは、異なる散乱又は吸収特性を示す組織領域を含む被検組織を画像化することを更に含む。この方法はまた好ましくは、処理データ並びに入射口及び検出口の位置関係を利用して被検組織の像を表示することを更に含む。

上記方法は好ましくは、選択された波長が感受される外国性ピグメントを組織に導入する工程を更に含む。この外国性ピグメントは異なる散乱又は吸収特性を示す組織領域に優先的に蓄積されてもよい。外国性ピグメントが選択された波長で照射されたときに蛍光性であり、検出工程がこの蛍光ピグメントの放射波長を優先的に検出するものであってもよい。

一般に、本発明の別の局面によれば、分光学的システムは、対象に関する選択

(14)

特表平10-510626

された性質を調べるために対象上の選択された位置に設定された複数の入射口において、既知の光量子密度経時変化パターンと対象内を進行する間に散乱および吸収されるように選択された波長を有する非イオン化電磁放射を導入できる少なくとも1つの光源；及び、入射口から発し対象内を進行する過程において散乱および吸収された導入パターンの相互作用の結果として生ずる実質的な光量子密度勾配を有する放射を生成するために、導入パターンの選択された時間的關係を達成する放射パターンコントローラを含む。このシステムはまた、対象上の選択された位置に設定された検出口において、対象内を進行してきた放射を一定時間にわたって検出する検出器；導入された放射に対する検出された放射の信号を処理し、光量子密度勾配に対する対象の影響を示す処理データを生成するプロセッサ；及び、処理データと入射及び検出位置とを関係づけるこ

とにより対象を検査するプロセッサ（評価手段）を含む。

本発明の別の局面によれば、分光学的システムは、対象に関する選択された性質を調べるために対象上の選択された位置に設定された複数の入射口において、既知の光量子密度経時変化パターンと対象内を進行する間に散乱および吸収されるように選択された波長を有する非イオン化電磁放射を導入できる少なくとも1つの光源；及び、入射口から発し対象内を進行する過程において散乱および吸収された導入パターンの相互作用の結果として生ずる実質的な光量子密度勾配を有する放射を生成するために、導入パターンの選択された時間的關係を達成する放射パターンコントローラを含む。このシステムはまた、対象上の選択された位置に設定された検出口において、対象内を進行してきた放射を一定時間にわたって検出する検出器；対象内を進行してきた放射を一定時間にわたって検出するのに用いられる所定の幾何学的パターン上の種々の位置に検出口を移動させる変位手段；導入された放射に対する検出された放射の信号を処理し、光量子密度勾配に対する対象の影響を示す処理データを生成するプロセッサ；及び、処理データと入射及び検出位置とを関係づけることにより対象を検査するプロセッサ（評価手段）を含む。

本発明の別の局面によれば、分光学的システムは、対象に関する選択された性

(15)

特表平10-510626

質を調べるために対象上の選択された位置に設定された複数の入射口において、既知の光量子密度経時変化パターンと対象内を進行する間に散乱および吸収されるように選択された波長を有する非イオン化電磁放射を導入できる少なくとも1つの光源；及び、入射口から発し対象内を進行する過程において散乱および吸収

された導入パターンの相互作用の結果として生ずる実質的な光量子密度勾配を有する放射を生成するために、導入パターンの選択された時間的關係を達成する放射パターンコントローラを含む。このシステムはまた、対象上の選択された位置に設定された複数の検出口において、対象内を進行してきた放射を一定時間にわたって検出する少なくとも1つの検出器；導入された放射に対する検出された放射の信号を処理し、光量子密度勾配に対する対象の影響を示す処理データを生成するプロセッサ；及び、処理データと入射及び検出位置とを関係づけることにより対象を検査するプロセッサ（評価手段）を含む。

本発明のこの局面の好適な態様は、検出口の少なくとも1つを所定の幾何学的パターン上の別の位置に移動し、これを利用して対象の検査を行うための、変位手段を含む。

本発明のこの局面の好適な態様は、光入射口を同期的に回転させることにより所定の幾何学的パターンに沿って放射を導入し、これを利用して対象の一定領域の検査を行うための、回転手段を含む。

本発明の別の局面によれば、分光学的システムは、対象に関する選択された性質を調べるために対象上の選択された位置に設定された入射口において、既知の光量子密度経時変化パターンと対象内を進行する間に散乱および吸収されるように選択された波長を有する非イオン化電磁放射を導入できる少なくとも1つの光源；対象上の選択された位置に設定された複数の検出口において、対象内を進行してきた放射を一定時間にわたって検出する複数の検出器；及び、対象と導入パターンとの相互作用の結果として生ずる光量子密度勾

配を観測するように選択された、検出口における一定時間にわたる検出の時間的關係を含む。このシステムはまた、導入された放射に対する検出された放射の信

(15)

特表平10-510626

号を処理し、光子濃度勾配に対する対象の影響を示す処理データを生成するプロセス；及び、処理データと入射及び検出位置とを関係づけることにより対象を検査するプロセス（評価手段）を含む。

本発明の別の局面によれば、分光学的システムは、対象の蛍光要素の位置を調べるために対象上の選択された位置に設定された入射口において、既知の光子密度経時変化パターンと対象内を進行する間に蛍光要素により散乱および吸収されるように選択された波長を有する非イオン化電磁放射を導入できる少なくとも1つの光源；及び対象上の選択された位置に設定された複数の検出口において、対象内を進行してきた蛍光放射を一定時間にわたって検出する複数の検出器を含む。このシステムはまた、導入された放射に対する検出された放射の信号を処理し、対象の蛍光要素の位置を示す処理データを生成するプロセス；及び、処理データと入射及び検出位置とを関係づけることにより対象を検査するプロセス（評価手段）を含む。

ある種の好適な態様においては、分光学的システムは、プロセスに結合してそれから処理データを受け取り、異なる入射口及び検出口の組合せに対応して処理データを保存し、組織領域のデータを含む画像データを生成するように構成された画像プロセス；及び画像プロセスに結合して、上記組織領域を含む検査組織を示す画像データを表示するように構成されたディスプレイを含む。

変位手段が入射口と検出口を所定の幾何学的パターン上の別の位置に同期的に移動させ、これにより対象の検査を行う。

分光学的システムはまた、検査する生物学的組織に内因的又は外因的なピグメントに感受される波長を用いる。

分光学的システムはまた、対象中の当該蛍光要素の位置を定めるのに用いられる。導入される放射の波長は吸収されるように選択され、検出される放射は蛍光要素から放出されてその蛍光要素の位置を定めるために処理される。

生ずる放射の経時変化パターンは、少なくとも1つの方向に急な相変化および放射強度の鋭い極小値が生ずるように選択された位相関係を有する入射口のそれぞれから導入される強度変調放射により形成される。

(17)

特表平10-510626

導入放射パターンとの位相関係は180度である。導入放射の変調周波数は、対象中の光子の移動の間に生ずる相転移を解像できる値を有する。

他の特徴及び利点は以下の記載及び請求の範囲から明らかとなろう。

図面の簡単な説明

図1、1A、そして1Bは本発明による幾つかの入力ポートと一つの検出ポートとを採用する位相変調撮像システムを図式的に示す。

図2は本発明による幾つかの入力ポートと幾つかの検出ポートとを含む位相変調撮像システムのブロック図である。

図2Aは指向性ビームを放射するフェーズドアレイ送信機を示す。

図2Bは本発明による光子密度勾配の電子走査を達成するために逆位相多素子列の位相の順序配列を示す。

図2Cは本発明による光子密度勾配の円錐状走査のために用いられる四素子逆位相列を示す。

図2Dは本発明による撮像システムの入力と出力ポートの配置を示す。

図3と3Aは本発明による隠れた蛍光を発する目標物の検出のための撮像システムを示す。

図4は二重波長PMSシステムの交替的形態のブロック図である。

図4Aは図4の発振回路の略図である。

図4Bは図4に示されたPMTヘテロダイン変調及び混合ネットワークの略図である。

図4Cは図4に示されたAGC回路の略図である。

図4Dは図4に示された位相検出回路の略図である。

図5A、5B、そして5Cは強吸収成分を含む強分散媒体内で広がる光学フィールドの変化を例示する。

図6は干渉実験で使用された二素子フェーズドアレイの実験的配置を示す。

図6A、6B、そして6Cは二つの拡散性の波の検出された干渉パターンを示す。

図7は二素子列（曲線A）と、そして単一ソース（曲

線B)とに対して測定された移相を示す。

図8Aは四素子フェーズドアレイのソースと検出器との実験的配置を示す。

図8Bと8Cとは図8Aの四素子列に対して測定された強度と移相とを各々示す。

図9Aは四素子フェーズドアレイのソース、検出器、そして強く吸収する目標物との実験的配置を示す。

図9Bと9Cは異なる大きさの吸収目標物を走査する図9Aの四素子列に対して測定された強度と移相とを各々示す。

図9Dは異なる吸収係数の吸収目標物を走査して、図9Aの四素子列に対して測定された移相を示す。

図10Aは四素子フェーズドアレイのソース、検出器、そして二つの強く吸収する目標物との実験的配置である。

図10Bは異なる大きさの二つの吸収目標物を走査して、図10Aの四素子列に対して測定された移相を示す。

図11は、本発明に従う一次元配列された光源を用いる低周波画像化システムを模式的に示す。

図11Aは、図11の低周波画像化システムの回路図を示す。

図12及び13は、本発明に従う二次元配列された光源を用いる低周波画像化システムを模式的に示す。

図14及び14Aは胸部組織を画像化するように構成された走査系を示す。

発明を実施するための最良の形態

分散と吸収特質を有する対象物内で移動する放射線の干渉効果に基づく本発明の撮像システム形態が図1、2、そして3に示される。そのシステムは、分散媒体内において、ソースと検出器の列またはその何れかの列により発生そして/または検出される可視またはIR放射線の指向性ビームを効果的に利用する。例えば、ソース列の場合、各ソースは列の選択場所に位置して、強度変調された放射線、望ましくは選択された強度と位相の、レーザーダイオードからコヒーレント放射線を発する。各々のソースのソース場所、強度、そして位相を選択するため

(19)

特表平10-510626

の基準は、どの時点においても種々のソースからの放射線の干渉効果により生成された十分な光子密度勾配を有する所望ビームの形状である。光子密度のこの勾配は限局化されて、指向性を有する。全体として、個々のソースの放射線の干渉によって形成された結果として生じる放射線は、対象物内の選択された方向に移動する。逆位相システムにおいては、ビームの波長は光子の鋭い限局化変化によって分離された等しい光子密度のセクションを有する。光子密度勾配の選択された異なる

場所が図2Bに示される。

一般に、液面は対象物内の選択された方向に広がり、そして光子密度の勾配は選択された方向のソース列から延びる一つ以上の面に限局化される。もしその対象物が周囲の環境の物と異なる分散及び吸収特性を有する限局化物を含むならば、その広がる放射フィールドはかき乱される。この振動は検出され、そしてソース検出器配列から、その振動目標物が突き止められる。

図1と1Aにおいて、撮像システムは選択場所における組織内に光を導入するためのレーザーダイオード12、14、18の列を用いる。光入力ポート11、13、15、17と光出力ポート19との幾何学的配列は組織の特定部分を検査するために選択される。光入力ポートと検出ポートとの既知配列と、そして導入され、そして検出された放射線の形状とから、コンピューターは検査された組織B（例えば、頸部或は胸部）の隠れた目標物を突き止めることが出来る。200 MHzで動作する主発振器22は、選択波長の光（例えば760 nm）を発光するレーザーダイオード12から18を励起する。各レーザーダイオードからの光は設置された光ファイバーを通じて対象物上に位置した各々の入力ポートに導かれる。検出器24は検査される組織を通じて移動した光を検出する。望ましくは、検出器24は高利得を確保するために約900 Vを出力する高電圧供給装置により電力供給

される増倍型光電管（例えば、Hamamatsu R928）を含む。便利なオフセット周波数（例えば、25 KHz）で動作する局部発振器26は信号を

(20)

特表平10-510626

混合器28に、そして基準信号を検出器24に送る。故に、検出器24からの出力波形25は、検出されたものと、基準周波数との差に等しい搬送周波数にある、即ち25KHzとなる。

検出器24（例えば、PMT Hamamatsu R928またはHamamatsu R1645a）は、対象物を通じて移動している分散されて、吸収された光を検出する。検出ポート19は入力ポートの場所から数センチメートル離間して位置している。PMT検出器は導光ファイバーにより対象物に接続されるか、または択一的に、対象物上に直接的に設置されるかも知れない。10°Hz程度の周波数の信号を測定するための最も費用効率の高い検出器はHamamatsu R928で有ることが分かった。但し、Hamamatsu R1645aの方が、その、高精度のためにより好ましい。検出器24のPMTの第二ダイノードは200.025MHz信号27により変調されるので、25KHzヘテロダイン信号25が位相検出器30により受信される。位相検出器30はまた混合器28からの基準信号29をも受信する。もし位相検出器30がロックイン増幅器であるならば、その出力信号は検出された信号の移相と強度

となる。検出された光の移相と強度の両方とも対象物（例えば、脳組織）内の光子の移動行路を特徴付ける。

択一的に、搬送周波数、例えば200MHzで動作する広帯域音響光学変調器に接続された同調可能色素レーザーまたは他のレーザーソースがそのレーザーダイオードの代りに使用されることも可能である。音響光学変調器は選択された搬送周波数においてレーザーにより放出された光の強度を変調する。

本発明はまた、同時に数本の光ファイバーの一端に照射するコヒーレント光の一つのソースのみを使用することを想定する。各ファイバーの他端は選択された入力ポートの場所における対象物上に位置している。このソースは、選択された時間に変動するパターンの光を放射する。各々のファイバーによって運ばれた光の位相関係と強度は遅延時間（例えば異なるファイバー長）を作ることにより、そして各ファイバーに異なる量の光を結合することにより変化する。

図1Bはオフセット周波数を用いて伝送された光を符号化するように更に適応

(21)

特表平10-510626

された図1の撮像システムを図式的に示す。発振機22a、22b、22c、22dは各々周波数30.025MHz、30.035MHz、30.045MHz、30.055MHzで四個のレーザーダイオードを駆動する。レーザーダイオードは、組織8内を移動し、検出ポート19において収集され、そ

してPMT検出器24により検出される光をもたらす。局部発振器26は、25KHz、35KHz、45KHz、55KHz周波数成分を有する検出信号を出力する検出器24に30MHz基準信号を提供する。各成分信号は適当な周波数フィルターを有する対応位相検出器(30a、30b、30c、30d)において位相検出される。位相検出器は各周波数に対する移相、移動行路長、そして振幅とを提供する。

図1、2、3の撮像システムは単波長の光源を有するように示されているが：二重波長撮像システムもまた本発明により想定される。二重波長撮像システムにおいては、二個のレーザーダイオードまたは一個の可変波長レーザーが、光ファイバーに結合される二波長の光を発生する。そのようなシステムが説明される。

二重波長動作が図4に示される。そのシステムは、200MHzで動作する主発振機60と、主発振機周波数から25KHzオフセットされる200.025MHzで動作する発振機62を含む。25KHzのオフセット周波数はこのシステム内での位相検出に便利な周波数であるが；数メガヘルツの他のオフセット周波数も使用可能である。発振機60はスイッチ61a、61b、...、66nを用いて、二組のレーザーダイオード64a、64b、...、64nと66a、66b、...、66nを択一的に駆動する。これらのスイッチは、選択された

波長を光ファイバーに電子的に結合するために、そしてまた個々のファイバーから生じる放射線から結果として生じる選択放射バックンを達成するために駆動される。出力8mmのファイバー結合子72はR928PMT検出器74のための光量子を収集する。PMT74の第二ダイノード(図3Bに示される)は、発振機62により発生され、そして増幅器63により増幅された200.025MHz基準信号で変調される。従って、PMT検出器の出力信号は25KHzの周波

(22)

特表平10-510626

数を有する。PMT検出器74は、組織内で移動する二個のレーザーダイオードの光を交互に検出し、そして対応する出力信号を生成する、それらはフィルター76で濾波されて、自動利得制御(AGC)回路79により一定にされる。25 KHzの基準信号は200と200、025MHzの発振機信号を混合することにより混合器65内で生成される。その基準25 KHz信号はまた、第二AGC77を用いて一定にされて、位相検出器79内に送られる。位相検出器79は基準信号の一位相に関連する各々の出力信号の位相を示す信号を発生する。位相検出器79の出力は、電子スイッチ80により交互に選択され、濾波されて、加算器82と減算器81とに入力されて、 $\langle L \rangle$, $\pm \langle L \rangle$, $\pm \langle L \rangle$, $\pm \langle L \rangle$ と比例した合計と差の信号を生成する。その差と合計の信号は染られた色素と血液容量における変化を各々計算するために使用される。

る。

好適発振機60または62の略図が図4Aに示される。この回路は0.03度/時だけのドリフトを有する(Weng氏外による「Measurement of Biological Tissue Metabolism Using Phase Modulation Spectroscopic Measurement (位相変調分光測定を用いた生物組織新陳代謝の測定)」、SPIE, Vol. 143, p161, 1991年、これは参考にここに取り込まれている)。水晶は機能を失い、それは同調時の動作を可能にするので、長期安定性を達成できる。発振機60と62との各々の水晶は25 KHzだけ相互にオフセットされる。この回路は5mWレーザーダイオードを直接駆動するのに十分な出力を提供する。

PMTの第二ダイオードの変調回路75が図4Bに示される。この回路は、非常に高い電力散逸を有する普通の50Ω負荷の代りに20、000オームのインピーダンスを有する共振回路75aを使用して、数ワットの電力のみを散逸させる一方、50V駆動の増倍型光電管ダイオードを提供する。

位相検出器の安定した動作を得るために、安定した入力信号が必要とされる。図4Cで例示された25 KHz AGC回路77、78は、増幅器として使用する

(23)

特表平10-510626

ための

広範囲AGCを特徴とするMC1350集積回路U1を含む。信号振幅は、示されるように、フィードバックネットワークにより制御される。PMTシステムによる位相変化の正確な検出の主な理由は、位相検出力信号レベルがAGC回路によりほとんど一定に保たれることである。2から6ボルトの間の入力電圧変化はただの0.2%の移相の変化しか引き起こさないで、AGC回路は非常に安定した高電圧供給装置の必要性を排除する。

好適位相検出回路が図4Dに示される。二つの正弦波信号(測定信号と基準信号)はシュミットトリガ回路79aにより方形波信号に変換される。方形波信号の位相はRC変更(R11、R12、C8から成る)により移相され、それは測定範囲を変更出来るようにする。その検出器は更に74HC221集積回路を含む。二つの信号の位相と振幅の差を得るために得られたロックイン増幅器技術は、このタイプの装置に可能な最高SN比を有する。

上述のシステムは、検出された光の移相を分解するのに十分な速さである 10^8 Hz程度の搬送周波数を用いる。光子が入力ポートと出力ポート間を移動するのに要する時間である、特性時間は、数ナノ秒である。そのシステムの感度は、実験的モデルにおいて観察されるように、高く、約70度/ナノ秒または3度/センチメートルの行路長の変化である。変調周波数の選択もまた、

所望の侵入深度や後述される撮像システムの分解能とに依存する。もし深い侵入が望まれるならば、低変調周波数(例えば、40 MHz)が選択される、そしてもし浅い侵入が必要ならば、 10^8 Hzの変調周波数が使用可能である。

図1と1Aにおいて、主発振機22は視界の所望の侵入深度により選択された40から400 MHzの範囲内の変調周波数で動作する。レーザーダイオード12、14、16、18の列は非常に指向性の高い放射パターンを発生し、それは組織検査で利用される。

動作の好適モードにおいて、レーザーダイオード12から18は、単一PMT検出器30により組織内に導入されて、検出されるフェーズドアレイパターンで

(24)

特表平10-510626

動作する。200MHzで動作する主発振機22は、所定の位相における出力を与えるマルチチャネルフェーズドスプリッタを駆動する。入力ポート11から17は選択された距離に位置し、そしてその列の適当な整相により指向性ビームを作り、そして図1A、2B、2C、2D組織を横切る二次元での光学フィールドの走査を実行可能にする。組織を通じて移動した後、その光学フィールドは選択場所19の大面积ファイバー内に収集される。検出された信号は、検出器24に対して、25KHzのオフセット周波数で動作する、局所発振機26の出力を利用することによりPMT検出器24内でヘテロダイン処理

される。結果として生じる25KHz信号は混合器28と検出器24との出力信号29に関して位相検出される。位相検出器30は信号25の位相と強度とを出力する。検出された位相と強度とは記憶されて、対象物の像の構成のために使用される。これはそのシステムの動作を制御するコンピューターコントロール34により実行される。

図2は、放射線を導入するための入力ポート列と対象物内を移動している検出放射線のための検出ポート列とから構成される位相変調撮像システムを示す。そのシステムの動作はコンピューターコントロール34により制御され、それは送信機ユニット32と受信機ユニット42とを調整する。送信機ユニット32は、入力ポート31、33、35、37の列により光子密度の選択された時間で変動するパターンを対象物8内に導入するように適応された可視またはIR放射線の数個のソースから構成される。受信機ユニット42は、入力ポート列から検出器39、41、42、47の列まで対象物内を移動する放射線を検出する。

送信機ユニット32の放射線ソースは、図1の撮像システムのために説明されたように、40MHzから200MHzの範囲内の周波数において強度変調される。受信機ユニット42は、上述のように位相と振幅の検出についての同原理を用いて放射線を検出して、処理する。

個々のポートにおいて検出された信号は適当な遅延を用いて整相することが出来る。

(25)

特表平10-510626

送信機列と受信機列との動作の幾つかのモードが図2A、2B、2C、2Dにおいて示される。図2Aにおいて、N個の同一素子の単純な水平列に対して、距離dの間隔をとって振幅変調された光を放射することは良く知られている。放射状の波面は干渉効果により作られる。全ての素子が同位相で放射するならば、その波面はその列に垂直の方向に広がるだろう。但し、放射する素子を適当に整相することにより、その結果として生じるビームは二次元空間を走査できる。我々は、面A-Aの垂直面が列の垂直面に関して角度 θ をなす面A-Aに沿う信号の位相を考える。第一放射体からの信号の位相は位相角度 $(2\pi/\lambda) d \sin \theta$ だけ第二放射体から遅れる、なぜならば第二放射体からの信号は面A-Aに到達するのに第一放射体からの信号よりも長い距離 $d \sin \theta$ だけ進まなければならないからである。同様に、n番目の放射体からの信号の位相は角度 $n(2\pi/\lambda) d \sin \theta$ だけ第一放射体からのものよりも先行する。従って、種々の放射体からの信号は、もし各放射体の位相が $(2\pi/\lambda) d \sin \theta$ だけ増加されるならば、A-A面に沿って同位相となるように調整できる。その結果、送信機列の広いフィールドにおける波面上のポイントにおいて、N個からの放射体の信号は同位相で加算

する、即ち、合計の正規化信号の強度は個々のソースからの信号の合計となる。その構成されたパターンは十分に限定された指向特性と顕著な角度的従属性とを有する、即ち、送信機パターンは角度 θ に関して送信機の十分に限定された伝達特性を有する。

図2Bは一好適モードの操作で動作する図2のシステムのソースのための位相の配置を示す。五個のソースの列が180度離れて整相される二つ以上の部分に分割される。各々の部分は少くとも1つ以上のソースを持っている。各々の部分のソースは等しい強度の振幅変調された光を放射し、そしてそれらは一定の間隔をもって配置されるので、二つ以上の等しく整相されたソースの結果として生じるビームは十分に平坦な波面、即ち光子密度勾配のない波面を有する。他方、列の二つの逆相部分間に鋭い180度の相転移、光子密度の大きな勾配が有る。従って、放射フィールドはヌル振幅と、180度の相転移（即ち、クロスオー

(25)

特表平10-510626

バー位相)を有する、それは光子密度の大きな勾配のためである。

電子走査はソース上の0度と180度の位相の分配を適当に変更することにより実行される。図2Bの五個の素子列はその列から延びる四つの異なる平行面に沿う180度の相転移を有することが出来る。走査は180度だけソースを電子的に切り換えることにより達成されるので、光子密度勾配はソースの場所に平行な方向に移

動することが出来る。

図2Aと2Bにおいて説明された原理を用いると、少なくとも一つ以上の十分な光子密度勾配を有する指向性ビームの円錐状走査は図2Cで示されたように、四素子逆相列を用いて達成される。そのレーザーダイオードはプッシュプル変成器を用いて逆相化される。二次元列に配置された四個のレーザーダイオードS1、S2、S3、S4の整相と振幅はスイッチSW1、SW2、SW3、SW6とインダクタンスL1、L2、L3、L4とを用いて引き続き修正される。

図2Dは送信機列と受信機列との可能な配置を示す。上述の指向性ビームは送信機列場所において対象物8内に入り、そして移動ビームを振動する隠れた吸収体9に方向付けられる。フィールド振動は受信機列により測定される。送信機列または受信機列の走査は本発明により想定される。

蛍光成分を含む隠れた吸収体は送信機列のレーザーソースの選択された励起波長を用いて検出される。それで、その放射線は吸収され、そして異なる波長の蛍光放射線はほとんど直ちに再放出される。四方に広がる再放出された放射線は受信機列により検出される。

図3は一つの入力ポートと数列の検出ポートとからなる位相変調撮像システムを示す。このシステムは図1と2のシステムに匹敵する程度に動作する。レーザーダイ

オード48の754nmの光は主発振機22を用いて振幅変調される。その光は入力ポート49を用いて対象物8に結合される。振幅変調された光は対象物内で移動し、そして隠れた目標物9から分散される。隠された目標物9は対象物8と

(27)

特表平10-510626

屈折の異なる実行屈折率を有することも予想される。移動している放射線は後述される拡散波動光学の法則に支配される。分散された放射線は数方向に移動し、そして検出システム50、52、54により検出される。

検出システムのポート51、53、55は大面積ファイバーまたは検出ポートの列の何れかを含む。もし大面積ファイバーが使用されるならば、検出システム50、52、54は図1の検出器24に相当する。もし列の検出ポートが使用されるならば、検出システム50、52、54の各々は幾つかの個々のPMT検出器を含む。各検出器システムのPMT検出器は、上述のように、選択された位相モードを利用して整相される。その整相はコンピューターコントロールにより制御される。検出された信号はPMT検出器においてヘテロダイン処理されて、位相検出器58に送られる。位相検出器58はスイッチ56を用いてヘテロダイン処理された信号を択一的に検出する。位相検出器58の動作は図1の位相検出器30の動作と類似している。検出された位相と振幅とはスイッチ56aを用いてコンピューターコントロールに択一

的に送られる。図3においては一つの位相検出器のみが示されているが、本発明は数個の位相検出器の使用をも想定している。

もし隠れた吸収体9が蛍光成分を含むならば、レーザーダイオード48が励起波長（例えば754 nm）を導入するために選択される。その導入された、強度変調された放射線は、図3に示されるように、放射線を四方に再放出する蛍光成分を励起する。再放出された放射線は検出器システム50、52、54を用いて検出される。システム分解能を増加するために、各検出器は蛍光放射線のみを通過させるように選択された干渉フィルタを備えることが出来る。

図3Aは蛍光を発している目標物9の検出のために使用される撮像システムを図式的示す。このシステムは図3のシステムの修正したものである、個々が四素子位相列47が0度から180度迄の位相の200 MHz光を導入する。列47から放出された拡散波は目標物9により再放出され、そしてポート51、53、55により検出され、そして図3と関連して説明されるように処理される。列47は照明光を効果的に符号化する。従って、列47が目標物9を有する検査され

る器官の周りで回転されると、受信機はその目標物の向きに対応する情報を含む。各検出ポートはまた、蛍光放射線のみを通過させるフィルタを含む；これはシステムの分解能を改善す

る。

図2Aで説明されるように、幾つかの波の干渉は非分散媒体において既知であった、ここでその放射線は直線的に広がるが、強い分散媒体において広がるというわけではない。図6、6A、6B、6Cにおいて、単純な実験で、強い分散媒体内での二つの異なる拡散波の干渉が実証された。組織などの分散媒体内での可視IR放射線の広がりや光子の拡散により説明できる、それで我々はそれを屈折と回折と干渉を表す拡散性の波であると説明する。「明るさの波紋」として視覚化できるその拡散波は光エネルギー密度のスカラー過剰減衰移動波を表す。

図6において、二つのレーザーダイオードは検出ポートから4 cmと1.2 cmの距離を開けて分離されて配置された。周波数200 MHzにおける二つのレーザーダイオードの強度変調された光は二つの光ファイバーを通じて *Intra lipid* サスペンションを有するコンテナに送られた。ソース検出器距離は、ソースの位置に平行な線に沿って検出ファイバーの光ポートを移動することにより変更された。図6A、6B、6Cは媒体内で移動する測定された光学フィールドの最大と最小とを示す。このデータは位相差180度の二つのコヒーレント発光ソースにより作られた二つの拡散波間の干渉を証明する。図7は実験を要約する、ここで検出器の変位が検出器により測定された移相に対してプロットされる。

その移相は約2.25 cmの変位において、曲線A (約360度/cmの勾配)、トレースの最も急峻な部分を示す。曲線BはソースS2の光学フィールドで測定される。ここでは、その測定された勾配は約30度/cmである。曲線AとBを比較すると、我々は単一ソース配置を用いる時の検出器変位に対する減少した感度と対照をなした二つの素子列のヌル検出のより高い感度を実証する。二つのソース配置の感度は約10の因数だけ増加した。その感度は、四個以上の素子フ

(29)

特表平10-510626

エーズドアレイを用いる時には更に増加し、それは光子密度勾配を鋭くして、それで隠れた目標物の場所に対するより高い分解能を提供することが出来る。

強く分散する媒体においては、放出された光子は多数の衝突を経験する、そしてそれらの移動は拡散等式を適用することにより決定できる。一様に分散する媒体における光子の拡散等式はE. Gratton氏外によるMind Brian Imaging Programにおける「The possibility of a near infrared optical imaging systems using frequency domain methods (周波数領域法を用いた近赤外光学撮像システムの可能性)」、日本、1990年；そしてJ. Fishkin氏外による「Diffusion of intensity

modulated near-infrared light in turbid media (濁った媒体内での強度変調された近赤外光の拡散)」、SPIE Vol. 1413 (1991)、p122で説明された。拡散等式の解は $S\{1 + M \exp[-i(\omega t + e)]\}$ 光子を放射するポイントソース ($r=0$ における)の光に対して得られた、ここでSはソース強度(光子/秒)、Mは周波数 ω におけるソースの変調であり、そしてeは任意の位相である。その光子強度は

$$I(\underline{r}, t) = c * p(\underline{r}, t)$$

で計算され、ここで $p(\underline{r}, t)$ は光子密度であり、そして $c = 10^8 \text{ m/s}$ は光速である。

$$I(\underline{r}, t) = (I^0/D r) + (I^0/D r) \exp[-\underline{r}(\omega/2cd)^{1/2}] \times \exp[i r(\omega/2cd)^{1/2} - i(\omega t + e)]$$

以外の光子 $p(\underline{r}, t)$ の密度に対して非吸収媒体において球面調和関数近似法を用いて拡散等式を解く時、ここでその拡散定数Dは平均自由行路の $1/3$ である。振幅変調された信号($\omega=0$)がない時、その解は減衰無く広がる球形波に相当する。非零周波数に対して、周波数 ω における信号の振幅は指数的に減

(30)

特表平10-510626

少する。放出されたその光の波面は一定速度Vで進み、

$$V = (2Dc/\omega)^{1/2}$$

そして波長

$$\lambda = 2\pi (2cD/\omega)^{1/2}$$

を有する。上記等式は、変調周波数がより高くなればより短い有効波長を与え、そしてより小さな拡散定数もまたより短い有効波長を与えることを示す。原則として、短波長は非常に濁った媒体内で高周波数変調された波を用いて得ることが出来る。但し、変調された波の振幅は変調周波数と共に指数的に減少する。従って、最上の分解能、即ち、最短波長は、測定可能信号を尚も与える最高周波数を用いて得られる。拡散プロセスは、波の振幅の指数的減少のため、いかなる変調周波数においても侵入深度を制限し、そしてまた光の広がる速度を減少させる。

上記拡散波の試みは波動光学の構成を用いて分散媒体内での振幅変調された光波を扱う。異なる波の重畳として計算された、光子強度は、一定速度で広がる、スカラーフィールドを構成する。いかなる与えられた変調周波数においても、スカラーフィールドの波動光学現象学は妥当である。従って、周波数領域において、幾つかのソースから組織内で拡散する光の測定と分析とは建設的で破壊的な干渉を経験する。更に、波動屈折は、二つの異なる組織間の境界で起こる。それは波面の広がる方向の逸脱を引き起こし、故に広がる波の振幅と移相とに変化が存在する。その方向変化は二つの組織内の実屈折

率の比率の関数である。拡散波動光学において、他方、波の振幅は、その波が分散媒体内で広がるとき指数的に減衰される。この減衰は、その媒体の有限的な吸収により引き起こされる指数的減衰に加えて存在する。

振幅変調された波は分散媒体内で干渉的に広がる：これは像の再構成に決定的である。既定の周波数領域法を適用する単一検出器または検出器列を用いて大面積に渡って波動の平均強度、振幅、そして位相をリアルタイムで正確に測定することが可能である。

(31)

特表平10-519826

それらエミッタはライン上の第一エミッタで開始して、次のエミッタが流れて位相が引き続き変る。各々のエミッタは球状波を放出し、そしてその結果生じるビームの広がりには波面に垂直である。送信機遅延の全てが等しければ、そのビームはまっすぐに前方に進む。種々の送信機遅延を生成する遅延ラインは、組織を横切るビームを操作するための適当な整相を得るために使用できる。その同じ原理が受信中に適用できる。

本発明により想定されるように撮像に関する重要な局面が二つ有る。その第一は幾何学的局面で有り、そして第二は送信機と受信機の整相である。

二次元指示のための二次元列を構成することも可能である（例えば、図2C）。これらの列と共に使われた多重通信スイッチは、その列の一体部分として構成出来、そして配置された電界効果トランジスタから構成でき

るので、いかなる素子へのアクセスも二つの逆信号の適用により得られるかも知れない。

電子走査に加えて、二次元走査が対象物内で調査されているものと平行な面内でソースと検出器との列を通常の所定パターンで移動させることにより達成できる。最大の検出のために、その検出器はソースの列により作られた結果として生じるフィールドの光子密度勾配の面に位置する。光子密度勾配の面は、その列が移動すると掃引される。この掃引動作において、強くまたは弱く吸収する目標物が放射フィールド内に入ると、検出器は、広がる放射線に関する上記の屈折のため、フィールド不均衡を示す。二次元像は、プローブが対象物を横切って移動される間に情報を記録することにより形成される。異なる撮像面における幾つかの走査が本発明により想定される。もしそのシステムが立方体の他の二面で複製されるかまたは時分割されるならば、アルゴリズムが、三角測量による目標物の三次元像を提供するために使用されるだろう。ソースの線形列に対しては、スルが敏感に検出される面が存在し、そして三つの面の交差部分（特に直交している交差点において）が隠れた吸収体の場所を定義する。そのデータの記憶は電子的に実行される。

その検出器は対象物内で移動している放射線の強度と移相とを検出する。その

移相は組織の属性に、即ち吸収

性や分散性に依存する。低周波数に対しては、その移相は $(1-g)\mu s/\mu a$ と比例し、そして高周波数に対しては $1/\mu a$ と比例する。所望の侵入深度を得るために、主発振機22と局所発振機26との両方に適当な周波数が選択されるが：レーザーダイオードの位相関係は維持される。

異なるタイプのフェーズドアレイが異なる人体の器官の、例えば、人間の頭部または胸部の最適検査や撮像のために設計される。例えば、頭がいキャップに取り付けられる光ファイバーの位置により限定される光入力ポートや光検出ポートのモザイクが使用されるかも知れない。正規化写像がX線技術をも用いて展開されるかも知れない。異なる生理学的構造のコントラスト分類はその視覚化と方位測定とを支援する。信号の振幅と位相とは精密オシロスコープ上で監視できる。ほぼ知られた位置の固定目標物を過ぎてフェーズドアレイを走査するために、探針位置確認作業におけるように、入力および出力ポートの場所はその目標物を過ぎて走査され、そして最大移相の位置が一次元で記録されるが：二次元や三次元での検出も同様に実行できる。

走査の好適モードにおいて、ソースの列は図8Aに示されるように、180度離れて整相される。S2、S2ソースから、S3、S4ソースまで、光子密度波の鋭い180度の相転移、光子密度の大きな勾配がある。

従って、放射フィールドは、スル振幅とy-z面に対応する、即ち検出器に垂直に180度の相転移とを与える。もし多数の同様に整相されたソースが使用されるならば、その相転移は一層鋭くなる。その列は、図8Bと8Cに示されるように、列の各側部に均一な光子密度パターンを生成する。もし吸収目標物が拡散光波のこの指向性フィールド内位置するならば、光子密度における不均衡が測定される。隠れた目標物の検出は図8Aの実験的送信機/受信機システムを解析することにより達成される。

入出力ポートシステムの移動により達成される機械的走査に加えて、電子走査が図2の多ソースと多検出機システムを用いて実行可能である。図2Bに示され

(33)

特表平10-510626

るように、五つのソースの列に対して、振幅変調された光を放射する逆相ソース間の180度の位相差のために結果として生じる移動フィールド内で180度の相転移が在る。180度の相転移の面は、ソース上の0度と180度の位相の分配を適切に変更することにより平行に移動させることが出来る。これはソースの位相を180度だけ引き続き切り換えることにより実行される。各々の場合において、この面に位置する検出ポートはそのデータを取集するために使用される。そのソースが180度だけ電子的に切り換えられると、検出列もまた一方の検出ポートから他のポートへと電子的に切り換えることが出来る。

受信光ファイバーからの信号は一つの共有されたPMT検出機に結合される。但し、そのシステムもまた幾つかの検出機を含む。図1または1Aのシステムが使用されるならば、電子ソース走査は検出ポートの同期機械的運動と結合させることが出来る。

一般に、本発明は、光子量子密度勾配は検出の分解能を増すので、移動フィールド内で作られた光子量子密度勾配を利用する。当業者には既知のように、導入された波動の干渉効果により形成される光子量子密度勾配は、ソースの適当な整相によるだけでなく、個々のソースの放射される強度や、他の不均衡を作ったり、ソースを適当に間隔をとって配置することなどの他の方法によっても作ることが出来る。その不均衡は一方のソースの振幅を他に関して変調することにより達成されるかも知れない；これは対応する方向にヌルを変位させる。更に、導入された信号は周波数または選択された位相により符号化できる。

図8Aは図1の入力ポート11から17と検出ポート19との配置を示す。上述のように、18を通じての各レーザーダイオード12の光は200MHzの周波数において変調された強度である。強度変調された放射線の波長は

$$\lambda = (4\pi c / 3f\mu g n)^{1/2}$$

であり、ここでfは200MHzの変調周波数、 μg

は屈折率nのIntralipid溶液内で約 10 cm^{-1} である分散係数、そしてcは $3 \times 10^8\text{ cm/s}$ である。従って、予想される波長は、約7cmである

(34)

特表平10-510626

。入力ポートS1、S2、S3、S4は3.5cm離れて設定され、そしてブッシュ変成器を用いて180度だけ逆相される。逆相列はヌル検出に対する破壊的干渉を利用するように選ばれた光子密度の大きな勾配を作る。754nmの光を放出するレーザーダイオードは主発振機2を用いて200MHzで強度変調され、そして局所発振機26はPMT検出器24のダイノード変調を実行するために200、025MHzで動作する。検出ポート19のx方向走査(図8A)の検出された強度と移相とは図8Bと8Cとに各々プロットされる。予想されるように、その強度は、その位相が180度変るソースS2とS3間で鋭い最小値を有する。最大値の半分のピーク巾は約2cmである。検出ポートのx方向走査に加えて、検出ポートはy方向でも走査された、ここで予想されるように、何の変化も観察されなかった。

図9Aにおいて、異なる直径の円筒状目標物dは、前述のフェーズドアレイを用いて走査された。その目標物はx軸から2.5cm変位した線形列の中間に置かれた。検出ポートはX軸上に置かれ、そして各対象物は2.5cmのy変位でx軸に平行に移動された。異なる場所で検出された強度と移相とは図9Bと9Cとに各々プロット

される。各移動する目標物の強度パターンは、x軸に沿っての走査中に走査される目標物が $x=0$ 、 $y=2.5$ のポイントに位置した時、二つの最大値と一つの最小値とを有する。このポイントにおいて、大きな位相変化が、図9Cに示されるように、検出される。位相検出は限局化された吸収体の本来的により大きな分解能を有する；0.8mm程度の大きさの隠れた目標物が検出できる。

隠れた目標物の異なる吸収性のためその応答が、図9Aの4素子フェーズドアレイで走査された異なる吸収係数の5mmシリンダーを用いて調べられた。検出された位相変化は図9Dに示される。5mmのブラックロッドはその高吸収性のため最大の位相変化を示す、そして吸収係数 $\mu_a=200\text{ cm}^{-1}$ を有するカルジオグリーン3、5mg/lで満たされたシリンダーは最小の位相変化を示す。隠れた目標物の走査において、これらの実験はソース検出器システムを機械的に変位させることか、または対象物を電子的に走査することに相当する。

(35)

特表平10-510626

異なる直径の二つの目標物の走査が図10Aに示される。異なる直径の二つのシリンダーはx軸上に位置した四素子フェーズドアレイを横切って走査される。その検出ポートは $y=5\text{ cm}$ に位置する。図10Bにおいて、検出された位相変化がこれらの目標物の変位に対してプロットされる。曲線Aは3 cm離れて配置された直径5

mmと10 mmの二つのシリンダーの位相変化を表す。曲線Bは5 mmシリンダーの代りに16 mmシリンダーを用いて測定された。この場合、二つのシリンダーの分離は小さいので、位相検出器は二つの目標物を分解できない。

結果として生じるビームの主突出部がより鋭利となり、光子密度の勾配がより大きくなるので、撮像分解能はフェーズドアレイの素子数を増すことにより増加される。異なる素子数と異なる形状のフェーズドアレイが異なる器官を撮像するために使用される。例えば、腫瘍の撮像において、ほぼ線形形状を有する図8Aの四素子フェーズドアレイが脳部の撮像のために使用できる。他方、長方形或は、円形フェーズドアレイが胸部内の隠れた腫瘍の撮像のために使用される。変調周波数と素子の間隔を設けることは各々の場合において適正な集束を得るために調整される。

一般に、撮像システムは上述の原理から起こる操作の次のモードを用いて動作する。操作の最初のモードにおいて、一連の零整相、適切に一定の間隔をとって配置されたソースは光子拡散波を作る。選択された波長に感応する一つ以上の検出器は移動波の位相と振幅とを検出する。個々のソースと検出器は符号化されて、そして選択された検出に従って起動されて、コード構成を表示する。操作の第二モードは、互いに関して0度と180度

において整相された一連のソース（或は十分な感度を与えるいかなる他のオフセット位相）を用いる。列のヌルポイントに設定された検出器はヌルポイントにおける位相の変化を検出する。各検出器は選択された波長へのその感度を制限するために干渉フィルターを用いるかも知れない。操作の第三モードは更に、相転移を検出するだけでなく、ヌル振幅をもまた検出することにより第二モードを補充

(35)

特表平10-510626

異なる直径の二つの目標物の走査が図10Aに示される。異なる直径の二つのシリンダーはx軸上に位置した四素子フェーズドアレイを横切って走査される。その検出ポートは $y = 5 \text{ cm}$ に位置する。図10Bにおいて、検出された位相変化がこれらの目標物の変位に対してプロットされる。曲線Aは3 cm離れて配置された直径5

mmと10 mmの二つのシリンダーの位相変化を表す。曲線Bは5 mmシリンダーの代りに16 mmシリンダーを用いて測定された。この場合、二つのシリンダーの間隔は小さいので、位相検出器は二つの目標物を分解できない。

結果として生じるビームの主突出部がより鋭利となり、光量子密度の勾配がより大きくなるので、撮像分解能はフェーズドアレイの素子数を増やすことにより増加される。異なる素子数と異なる形状のフェーズドアレイは異なる器官を撮像するために使用される。例えば、腫瘍の撮像において、ほぼ球形形状を有する図8Aの四素子フェーズドアレイが脳部の撮像のために使用できる。他方、長方形形成は、円形フェーズドアレイが胸部内の隠れた腫瘍の撮像のために使用される。変調周波数と素子の間隔を設けることは各々の場合において適正な集束を得るために調整される。

一般に、撮像システムは上述の原理から起こる操作の次のモードを用いて動作する。操作の最初のモードにおいて、一連の零整相、適切に一定の間隔をとって配置されたソースは光量子拡散波を作る。選択された波長に感応する一つ以上の検出器は移動波の位相と振幅を検出する。個々のソースと検出器は符号化されて、そして選択された検出に従って起動されて、コード構成を表示する。操作の第二モードは、互いに関して0度と180度

において整相された一連のソース（或は十分な感度を与えるいかなる他のオフセット位相）を用いる。列のヌルポイントに設定された検出器はヌルポイントにおける位相の変化を検出する。各検出器は選択された波長へのその感度を制限するために干渉フィルターを用いるかも知れない。操作の第三モードは更に、干渉移を検出するだけでなく、ヌル振幅をも検出することにより第二モードを補充

(36)

特表平10-510626

するかも知れない。隠れた目標物が0度-180度信号の中心線面に位置する時、最高感度の検出が達成される。目標物が両信号を用いて突き止められる、そしてそれらの適切な金体または派生するものがそのシステムの分解能を強化するために使用される。その表示はまた、幾つかの波長からの情報を利用する、例えば、750 nmと850 nmのソースが使用される時、その信号差はヘモグロビン酸素付加についての情報や血液濃度についての合計を提供する。内因性または外因性の組織色素に感応する他の波長が使用されても良い。同じソース列が操作の三つのモード全てにおいて動作するように設計されても良い。コンピュータ監視システムは最適感度のための操作の適切なモードを選択する。

図11において、単波長位置確認システム83は、四個のレーザーソース87から組織8に選択された波長の光放射線を導く円錐状スキャナー85を採用する。導入されたバクーンの関係は、結果として生じる導入放射パ

ターンが検査空間内で円錐状走査を形成するように選択される。列87の動作原理は図2A、2B、2Cと関連して説明された。発振器62は変調器90aと90bに導入される200、025MHz駆動信号91を発生する。更に、駆動信号の位相は変調器90b内の駆動信号の位相に関して変調器90aにおいて90度だけずらされ、そしてその位相信号は60Hzで経時変動する。各直角位相信号(92、93)はスプリッタ89aと89bで分割されて、同相および逆相駆動信号を形成する。四つの駆動信号は列87のラベル付けされたN、S、W、Eのレーザーダイオードを駆動する。従って、列87は信号円錐の中央での鋭い位相変化を含む走査円錐状信号(88)を発生する。列87は780nmレーザーダイオードを有するが、組織構成要素に対する高感度のために選択された他の波長が採用されても良い。更に、多波長列もまた使用できる。

導入された拡散光量子密度波は組織8内を移動し、そしてPMT検出器75に接続された光ファイバーの光ポート86で検出される。上述のように、検出された放射線は200MHz基準信号を用いてヘテロダイン処理され、そして対応する25KHz信号は振幅検出器96と位相検出器79とに結合される。位相検出器79は導入されて、検出された放射パターン間の移相を測定する。位相検出器

の出力は、N、S、W、Eレーザースソース

対応する位置確認信号を生成するために60 Hz 信号92と93とを関連させる。位置確認信号はオシロスコープを用いて監視されても良い。

ポート86が放射円錐88の場所に関して対称的に配置され、そして何のフィールド振動も無い（即ち、隠れた目標物9が無い）時、そのオシロスコープは円形のパターンを表示する。円錐88とポート86との同配置において、もし隠れた目標物9が放射フィールド内に位置するならば、オシロスコープのパターンはもはや対称的ではなくなる、例えば、その円形パターンは楕円形に変わるかも知れない。最大感度に対しては、検出ポート86は組織8の周りを機械的に走査し、そして走査円錐状信号上にロックされるので、そのポート86は常に円錐88の中心を指示する、即ち、ポート86はヌル場所にある。

図11Aにおいて、位相変調撮像システム100はレーザースソース104に接続された二次元フェーズドアレイ送信機102を含む。電子構成120は、レーザースソース104を駆動し、そして基準信号を検出システムへも提供する。光検出器150はPMT検出器156に接続された比較的大面積の光ファイバー154により限定された光入力ポート152を含む。

フェーズドアレイ送信機102は、一組の光ファイバー（図11に示めされない）によりaとbとで各々ラベ

ル付けされた754 nmと816 nmレーザダイオードを含むレーザースソース104に接続された入力ポートの水平列106と垂直列112とを含む。水平列106のダイオード107、108、109、110はプッシュプル変成器122により駆動され、そして垂直列112のダイオード103、114、115、116はプッシュプル変成器124により駆動される。システムの分解能は更にソースを追加することにより増やされるかも知れない。

水平ソースは、200、025 MHz 発振機124と60 Hz のノコギリ波状信号を発生する水平TV走査駆動128とにより発生された約200、025 MHz の周波数で強度変調される。位相検出器162に供給された25 KHz の水

(38)

特表平10-510626

平基準信号127は、発振機124からの200、025MHz信号と発振機121からの200MHz信号とを混合することにより混合器126内で生成される。垂直ソースは、200、2MHz発振機134と1KHzのノコギリ波状信号139を発生する垂直TV走査駆動138とにより発生された約200、2MHzの周波数で強度変調される。位相検出器164に供給された200KHzの水平基準信号137は、発振機134からの200、2MHz信号と発振機121からの200MHz信号とを混合することにより混合器136内で生成される。

チョップパにより60Hzで交互にされる、754nmまたは816nmの何れかの放出された光は、上述のように検査される組織内を移動し、そして入力ポート152において検出される。検出された光は、発振機121から基準200MHz信号を受信するPMT検出器156においてヘテロダイン処理される。それで検出信号は、フィルタ158と160を用いて25KHzと200KHzにおいて各々濾波される。25KHzと200KHzの基準信号を各々受信する位相検出器162と164は、導入光に関する検出光の移相を各周波数において決定する。

上述のように、移動する光子の移相と関連した光路長はその組織属性を直接的に反映する。システム100は、各列からの放出光は僅かに異なる周波数で変調されるので、水平列106と垂直列112から放出された光の移相の差を識別できる。

送信機列102は検査される組織の形状と隠れた目標物の可能な場所とを反映するように設計される。列102により目標にされた図11の隠れた目標物A、B、Cは分散媒体内で3から4cmである。従って、列102は、約1cmの間隔を開けて、そして中心から等距離に配置された入力ポートを有する。検出ポート152は送信機102から約7-10cmのところのところに配置され、そして列102の全導入フィールドと相互関連して機械的

に走査されても良い。

(39)

特表平10-510626

PMT検出器156は水平と垂直の列からの信号を受信する。波形の波調オフセット垂直周波数は、垂直走査の反復性は水平走査の反復性よりも高いので、水平波形の高さの約10倍である。ほぼ同周波数差が水平および垂直TV走査に対して使用される。位相検出器162または164からの出力は、水平軸と垂直軸とに沿って検出される時の位相値を表す。限局化された吸収または分散目標物（例えば、腫瘍、局所出血）は「共振曲線」型応答を引き起こす。各信号に対して検出された移相は、その変化を「鋭く」して、分解能を増すために微分される（166と168）。水平および垂直出力は加算係数器170で加算されて、500ラインTVディスプレイ180のビデオ入力に結合される。そのディスプレイはグレースケール、または疑似カラースケールで等級分けにされても良い。上述の一次元的実験で達成された分解能は更に改善できる、そしてそのSN比は走査されたデータのコンピューター記録装置を採用する、多数の走査を統合する、そしてコントラスト強調アルゴリズムを使用することにより強化される。概一的に、「低速走査」TVが位相検出器の出力の狭帯域で使用されても良い。

システム100は、25 KHzと200 KHzの周波数において検出された放射線の振幅を検出する振幅検出器157をも含むかも知れない検出された振幅信号は移

相信号と同じ方法で操作されて、ディスプレイ180に送られる。振幅信号と位相信号との両方を使用すると、像の分解能を改善する。

図11Bは、図11Aのシステム100で使用されたものと同様の技術を採用する低周波撮像システム190を図式的に示す。ソース列192は組織195内で広がる拡散した波を放出して、検出器200により検出される。隠れた目標物が拡散波のヌルライン上に位置する時に、最高分解能が達成される。そのシステムは約50 MHzにおいて動作し、レーザーダイオードの代りにLEDsを、そしてPMT検出器の代りにSiダイオードを使用する。発振器202と204は、互いに関して180度ずらした二つの強度変調された電圧信号を提供する位相スプリッタ206と208とを各々駆動する。0度と180度の信号は、同時に一波長のソースを動作させるためにスイッチ210と212とにより多重化され

(40)

特表平10-510626

る70nmおよび850nmのLEDソースを駆動する。変調された拡散波は波長特定干渉フィルターを含むSiダイオードにより検出され、そして検出器信号は、混合器226と228を用いて各々50MHzと50.01MHzの周波数から20KHzの周波数に変換される。20KHzで動作する位相検出器230と232は検出された信号の移相を決定する。移相信号と振幅信号との両方ともディスプレイユニット240上に隠れた吸収体

を映すために使われる。

二次元の送信機および受信機列が図12Aに示される。入力ポートの間隔は、操作の周波数、隠れた目標物の予想される場所、そして検査される器官の形状とにより変更できる。図12Bは電子的にオンに出来る二次元の送信機と受信機の列250と255を利用する撮像システムを図式的に示す。主発振機262とレーザ駆動装置260は一對の同相および逆相レーザダイオード、例えば、Y列とZ列の第一および第三ダイオードを駆動する。一組の電子スイッチは10msec毎にレーザダイオードの異なる組に接続するために使用される。一組の光ファイバー検出された光をPMT検出器264に送信し、そしてそれはまた局所発振機266からの基準200.025MHz信号をも受信する。

ヘテロダイン処理された結果として生じる信号は、検出された放射線の移相を測定する位相検出器272に送られる。測定された移相は、電子スイッチ263と同じ10msec時間ベースを有するCRTディスプレイ276上で検出された変化を強化するために更に操作される。微分回路274は移相信号の導関数をとる；これは図8c、9c、9dに示される移相の交差を強める。

交代的形態

上述の指向性検出に加えて、本発明は平均移動行路長を計算するために構成された撮像システムを想定する。

図4において、そのようなシステムにおいて、発振機60からの駆動信号はスイッチ61a、...、61nを用いて選択されたレーザダイオード64a、...、64n、または66a、...、66nに導入される。各々のレーザダ

(41)

特表平10-510626

イオードの強度変調された放射線は正確に限定された位置に配置された入力ポートにおける組織70に結合される。他の位置に配置された検出ポートは組織10内で移動している放射線を検出する。検出された信号はPMT検出器74で直接的にヘテロダイン混合される。これらの信号は位相検出器に送られる、ここで検出された放射線の位相と強度とが測定される。そのシステムは、同時に動作する幾つかのPMT検出器と位相検出器（一組の検出器しか図4に示されない）を含むかも知れない、または一つの検出器が組織70の表面を走査する。検出されたヘテロダイン信号の移相と強度は、前記の分散されて、吸収された放射線がそれを通じて移動した組織に依存する。

組織特性は検出された移相と強度値からと、そして既知入力ポートと検出ポート配列とから決定される。測定された平均行路長 $\langle L \rangle$ もまた決定される。検出された移相は、低周波近似値 $\theta = 2\pi f \langle L \rangle n/c$ を用いることにより実行移動行路長 $\langle L \rangle$ に変換される、ここで f は変調周波数、 c は光速（ 3×10^8 cm/s）であり、そして n は媒体の屈折率である。

移動行路長を検出することによる振係を例示するために、我々は強く吸収する目標物、半径 R の完全吸収体（ $\mu \rightarrow \infty$ ）を有する組織内での光量子移動の例を使用する。図5A、5B、5Cにおいて、行路長の分布は、距離 ρ を隔てて、そして半無限の強く吸収する媒体である検査される組織の外部に配置されたポイント検出器DとソースS間に存在する光フィールドを定義する。図5Aに示されるように、そのフィールドから無限遠で、完全吸収体は、ソースSにより放出され、そして検出器Dにより検出された光量子のパナナ状の光フィールドを変更しない。目標物が光フィールド内に入ると（図5B）、DとSから最遠距離に移動している光量子は半径 R の完全吸収体内部での吸収プロセスにより排除される。最長行路長を進む光量子は吸収されるので、目標物の接近が行路長の分布を縮める、或は択一的に、平均行路長 $\langle L \rangle$ を縮める。その目標物が接近し、そして光フィールドが目標物を取り囲むと（図5C）、検出された光量子の幾つかは目標物の「周り」を運動していた、それは行路長の分布を長くした時に検出される。従って、平均行路長測定は組織（例えば、腫瘍、または局所出血）の強く吸収する要

(42)

特表平10-510626

素の場所を明らかにすることができる。

この行路長演算アプローチは、大抵の場合かなりの演算能力を必要とするのだけれども、それは位置確認作業において有用な情報を与え、そして上述の指向性アップ

ローチに対して 有用な補足を提供することが出来る。

図11に示される他の好ましい態様において、低周波画像化システム100は可視又は赤外波長の電磁放射のための2つの光源102及び104（例えばタンダステンランプやLED）を含む。光源102及び104は、被検組織8内に零位面（null plane）105を定める既知強度の放射を、それぞれ入射位置101及び103で当該組織8内に導入する。検出器106に光学的に接続された検出口は零位面105の検出位置107にある。検出器106は入射位置101及び103から検出位置107まで到達した放射を順次検出する。検出器106に接続された検出回路110は2つの検出信号108を順に受け取るが、その第1のものは第1の入射位置101から検出位置107まで到達した放射に対応し、第2のものは第2の入射位置103から検出位置107まで到達した放射に対応する。検出回路110はサンプル及びホールド回路と減法回路とを含み、第2検出信号から第1検出信号を減ずるように構成される。プロセッサ120が全体の動作を統括し、検出回路110から差信号119を受け取り、強度コントローラ130の動作を管理し、画像化データをディスプレイ140に送る。

強度コントローラ130は各光源からの放射のタイミングと強度を制御する。放射強度が等しい場合には、零位面105は光源102及び104から生成される2つの光学場パターンの中央に位置する。検出器106は零位面上又は零位面に対して既知の位置にある。

図11Aに関しては、検出回路110はダイオード検出器106から検出信号108を受け取る。この回路はバックグラウンド光、

演算増幅器のDCオフセット、ホトダイオードの暗電流、個々のコンポーネントの出力に対する温度の影響、及び環境の変化による変動を包含する暗電流ノイズ

(43)

特表平10-510626

ズを補正することができる。この回路はまた、第2の検出信号から第1の検出信号を減ずることもできる。

上記システムは2回のサイクルでデータを獲得し、各サイクルは内部発信器によって同期された4つのステップを有する。第1サイクルにおいては、光源をオフにした状態で第1ステップを行い、入射位置101から検出位置107まで到達した光を検出する。この出力は積分器112cに送られ、積分キャパシタ113cが暗位電圧にチャージされる。第2ステップでは、第1の光源をオンにする。検出光の強度に対応する前置増幅器の出力は積分器112cに送られ、第1ステップでのチャージ電流の極性とは逆の極性の電流でキャパシタ113cがチャージされる。これはスイッチA及びBのオン/オフを適当に組み合わせることによって行うことができる。キャパシタ113cの電圧は変化し、このステップの終了時には全信号から暗位ノイズ信号を減じたものを表す値になる。第3ステップでは、スイッチA及びBはともにオフにされ、正単位利得及び負単位利得いずれの演算増幅器(112a及び112b)への接続も切られる。次いで積分器112cの出力が、スイッチCを介して、ローパスフィルタとしても働く積分器112dを有するホールド回路に移される。この出力がバックグラウンドノイズについて補正された第1の検出信号になる。第4ステップでは、スイッチA、B及びCが開かれスイッチDが閉じられることにより、キャパシタ113cは47K抵抗器を通してディスチャージされる。この時点で、積

分器112cの回路は零にリセットされ、第2検出サイクルの第1ステップへの準備が整う。

第2検出サイクルは同様に4つのステップで行われるが、第1の光源(L1)に代えて第2の光源(L2)を用いられる。バックグラウンドノイズについて補正された第2の検出信号が得られた後、2つの検出信号はモジュール110Bの中で減法演算され、差信号119がプロセッサ120に送られる。

分光光度計100は2つの等価な配置が可能である。図11に示される第1の配置では、2つの光源102及び104(又は2つの入射口に光学的に結合した1つの光源)と零位面105上に位置する検出口107を備えた1つの検出器1

(44)

特表平10-510626

06とが含まれる。第2の配置では、1つの光源と2つの検出器とが含まれる。この光源は2つの検出器（又は2つの検出口に光学的に結合した1つの検出器）の位置によって定まる零位面上に位置する入射口に光学的に結合している。実質的に「均一」な組織（即ち通常組織）の場合、あるいは腫瘍が零位面に対称的に位置する場合は、検出器は対称な信号を検出する。そうでない場合には、通常組織とは異なる散乱ないし吸収特性を有する腫瘍によって起こされる光学場の変化のため、検出器は非対称な信号を検出することになる。

光源-検出器の幾何学的配置は、図11に示されるような透過型配置でもよいし、図14Aに示されるような反射型配置でもよい。反射型配置による別の光源-検出器ブロープが国際公開WO92/20273号（1992年5月18日出願）に開示される。この文献は本明細書で十分に開示されたものとしてここに引用する。

ある大きさをもった組織を調べるために、本システムでは零位面の位置を被検組織全体にわたって掃引することができ、それには放出される放射軸度の相対値を変えればよい。検出器106（一連の検出器を含むものであってもよい）はやはり零位面上又は零位面に対して既知の位置にある。あるいは上記零位面の掃引は、入射口及び検出口を別の位置に移動するか、又はミラーの向きを変えることによって導入された光を組織表面全体にわたって走査することにより、達成することができる。

図12及び13は、二次元に配列した光源を用いた低周波画像化システムの別の態様を示す。図12では、画像化システム140は4つの光源（W、N、E及びSと表示）を有し、それらはタイミング線図150に示されるようにオン/オフされる。このシステムは零位面に対して相対的に位置づけられる2つの異なる検出器152及び154を擁し、これらはそれぞれ光源144と148及び光源142と146に対応して異なる信号119及び119aを生成する。図13では、画像化システム150は二次元2波長配列を採用する。このシステムは図11及び12の画像化システムについて記載したのと同様な原理に基づいて動作する。

(45)

特表平10-510626

システムの解像度を上げるために、導入される放射に感受性のある外国性のピグメント（光感受性の造影剤）を、例えば注射により被検組織に入れることができる。そのときは当該画像化システムは入れたピグメント（被検組織中の腫瘍に優先的に吸収されるものであってもよい）に感受される波長の放射を用いる。あるいは画像化システムは、被検組織に内因性のピグメントに感受される波長の放射を用いる。

図14及び14Aは、胸部組織の画像化用に構築された走査システム160を示す。走査システム160は図1、2又は3の分光システム、又は図11、12又は13の分光システムを採用することができる。走査システム160は光結合器162を含み、これは球形又は円筒形であることができ、光媒質164で満たされる。光結合器162は胸壁近くの胸部を覆う位置にある。米国特許第5,402,778号（本明細書に引用する）に記載されるように、媒質164の光学的特性、圧力及び体積は、一組のチューブで結合器につながった外部システムで制御するようにしてもよい。その光学的マッチング流体（例えば2倍に希釈したJ&Jベビーローション）は柔軟で光学的に透明なバリヤ内に含まれる。結合器162の内壁は、可視又は近赤外範囲の光をマッチング流体側に反射して光子が組織表面から逃げるのを防止する膜でコートすることができる。光結合器は種々の大きさであることができ、また胸部表面と上記内壁とが選ばれた距離を持つように調整された体積を有することができる。なお、好ましい距離は約1cmであるが、非常に小さい組織の場合は半無限の境界条件を達成するためにより大きい距離が好ましい。従ってこの結合器はまた、小さなサイズの胸部の検査、あるいは胸部組織の外科的除去の後の検査にも有効である。結合器162を設置した後で媒質164の体積を調整し、バリヤが検査する胸部のまわりにうまくフィットするようにする。あるいは光媒質は、柔軟な固体、例えば散乱剤として金属もしくは炭化物球状粒子や網状ガラスビーズを含む吸収ゲル、又は適当なプラスチック材料であ

る。

(45)

特表平10-510626

図14Aは、両胸部の同時走査のための一組の結合器162A及び162Bを示す。それぞれの結合器には光源-検出器プローブ(168A、168B、168C、168D、169A、169B、169C、168D)が付属し、それらは1以上の上記光源又は検出器を含んでいる。これらのプローブはレール170の上を移動可能である。自動定位システムにおいては、各プローブはコントローラによって走査されるサーボモータ(ステップモータ)につながっている。用いる分光システムによっては、ファイバ172を用いて検出口174で被検組織中を進んできた放射を捉え、それを検出器に結合させてもよい。あるいは、ファイバ172を用いて入射口174で放射を被検組織に結合させてもよい。

電子光学走査においては、コンピュータコントローラが送信部と受信部の選ばれた組合せに対応してプローブの位置を維持する。走査は1つの胸について行うか、あるいは反対側の胸についても同時並行的に行う。同時走査の感度は差信号を測定することによって向上する。コンピュータは検出した信号又は差信号を三次元座標系に表示する。解像度を向上させるために、腫瘍に優先的に蓄積される造影剤(例えばカーディオグリーン又はインドシアニンググリーン)を静脈内に注射してもよい。数回の走査を行って減衰の時間依存性を測定し、異常が懸念される位置を特定する。システムはまた、米国特許第5,402,778号(本明細書に引用する)にあるように、懸念される異常部の散乱係数及び吸収係数を計算することもできる。

走査は、国際出願WO95/02987号(PCT/US94/07984、1994年7月15日出願)に記載されるように、針局在定位法、X線マモグラフィ又はMRI走査と併用してもよい。

(46)

特表平10-510626

図14Aは、両胸部の同時走査のための一組の結合器162A及び162Bを示す。それぞれの結合器には光源-検出器プローブ(168A、168B、168C、168D、169A、169B、169C、168D)が付属し、それらは1以上の上記光源又は検出器を含んでいる。これらのプローブはレール170の上を移動可能である。自動定位システムにおいては、各プローブはコントローラによって走査されるサーボモータ(ステップモータ)につながっている。用いる分光システムによっては、ファイバ172を用いて検出口174で被検組織中を進んできた放射を捉え、それを検出器に結合させてもよい。あるいは、ファイバ172を用いて入射口174で放射を被検組織に結合させてもよい。

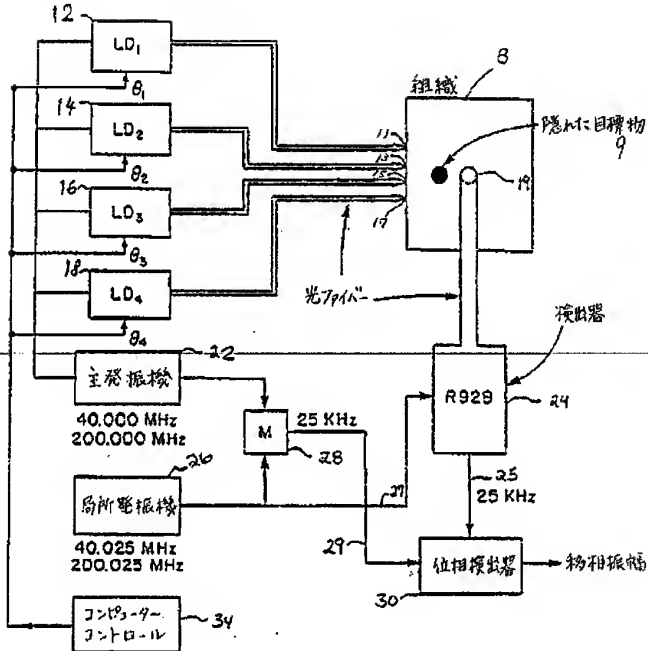
電子光学走査においては、コンピュータコントローラが送信部と受信部の選ばれた組合せに対応してプローブの位置を維持する。走査は1つの胸について行うか、あるいは反対側の胸についても同時並行的に行う。同時走査の感度は差信号を測定することによって向上する。コンピュータは検出した信号又は差信号を三次元座標系に表示する。解像度を向上させるために、腫瘍に優先的に蓄積される造影剤(例えばカーディオグリーン又はインドシアニンググリーン)を静脈内に注射してもよい。数回の走査を行って減衰の時間依存性を観測し、異常が懸念される位置を特定する。システムはまた、米国特許第5,402,778号(本明細書に引用する)にあるように、懸念される異常部の散乱係数及び吸収係数を計算することもできる。

走査は、国際出願WO95/02987号(PCT/US94/07984、1994年7月15日出願)に記載されるように、針局在定位法、X線マモグラフィ又はMRI走査と併用してもよい。

(47)

特表平10-510626

【図1】

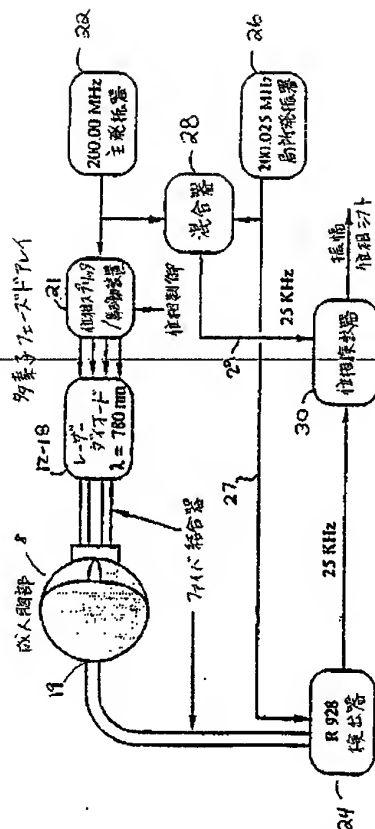


F i g . 1

(48)

特表平10-510626

【図1】

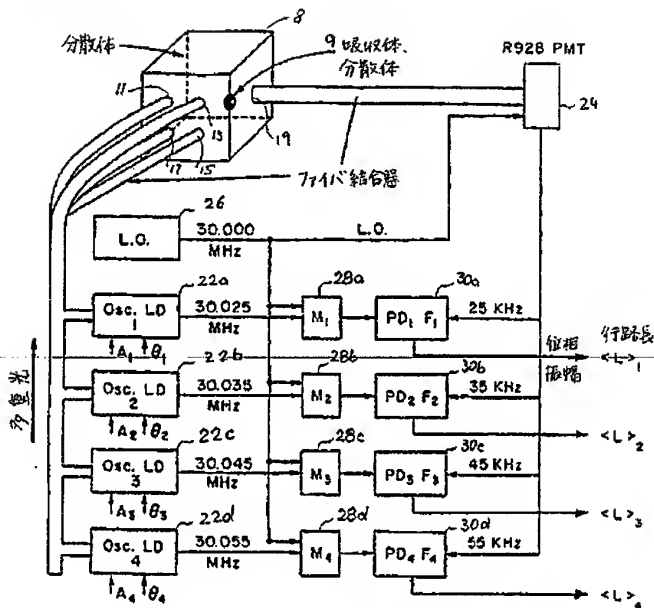


F i g . 1 A

(49)

特表平10-510626

【図1】



$A_1 \sim A_4$, $\theta_1 \sim \theta_4$ 目標物を走査するために調整

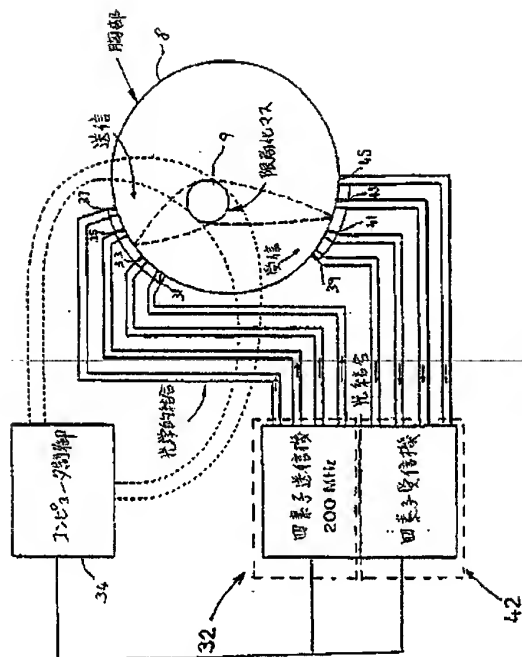
2C147

F i g . 1 B

(50)

特表平10-510626

【図 2】

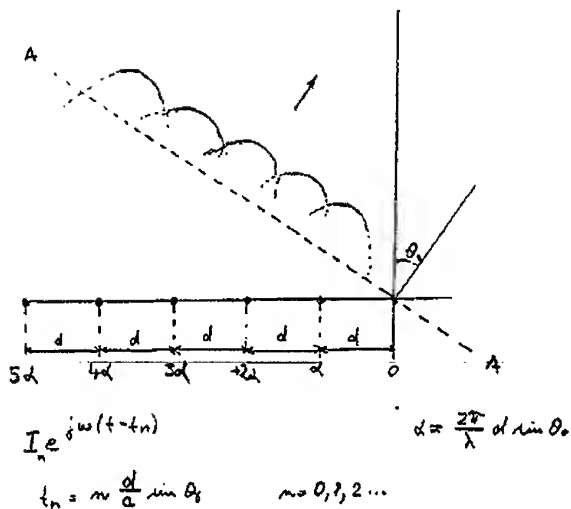


21.2

(51)

特表平10-510626

【図2】



F i g . 2 A

(52)

特許平10-510626

【図2】

逆相多素子送信機/受信機列

走査のための位相の書き列

送信機列	1	-	+	+	+	+	+
	2	-	-	+	+	+	+
	3	-	-	-	+	+	+
	4	-	-	-	-	+	+
	5	-	-	-	-	-	+
受信機列 位置		1	2	3	4	5	

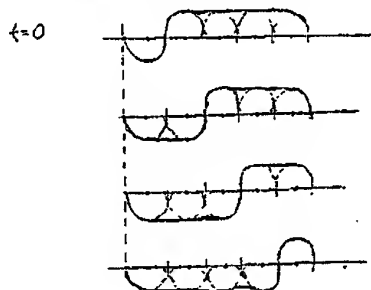
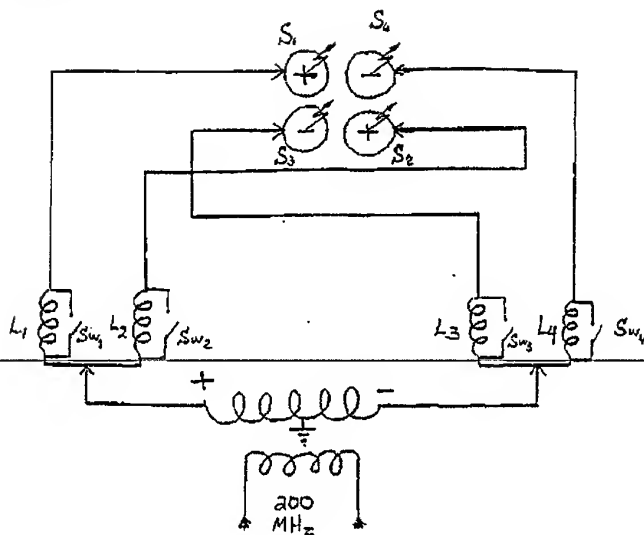


Fig. 2B

(53)

特表平10-510626

【図2】

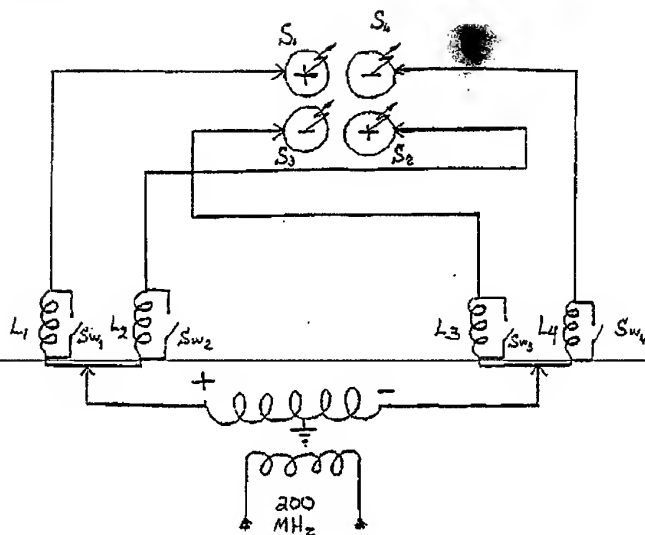


F i g . 2 C

(53)

特表平10-510626

【図 2】

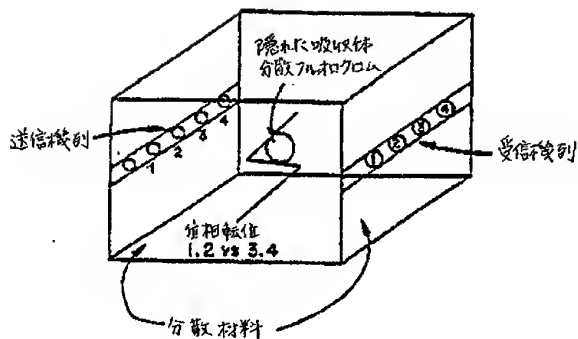


F i g . 2 C

(54)

特許平10-510626

【図2】

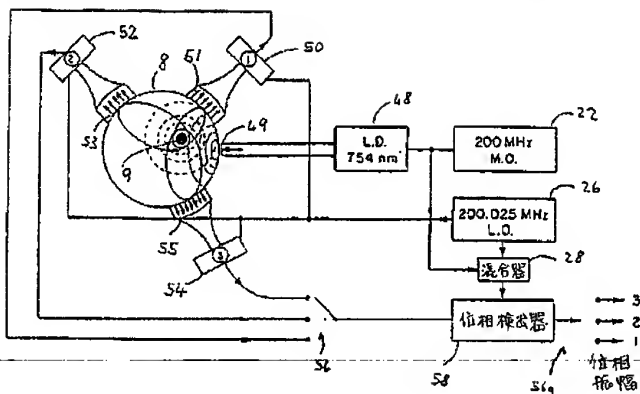


F i g . 2 D

(55)

特表平10-510626

【図 3】

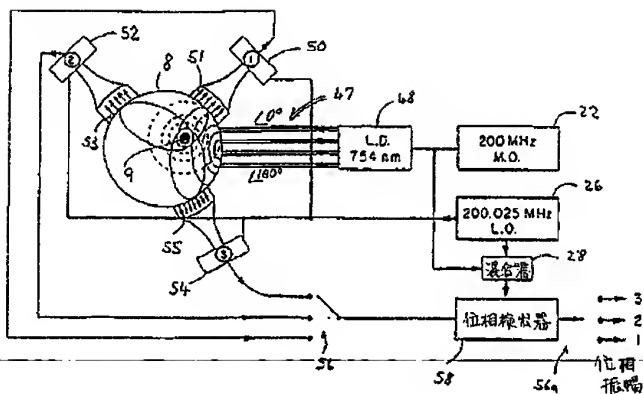


F i g . 3

(56)

特表平10-510626

【図 3】



F i g . 3 A

(57)

特許平10-510626

【図4】

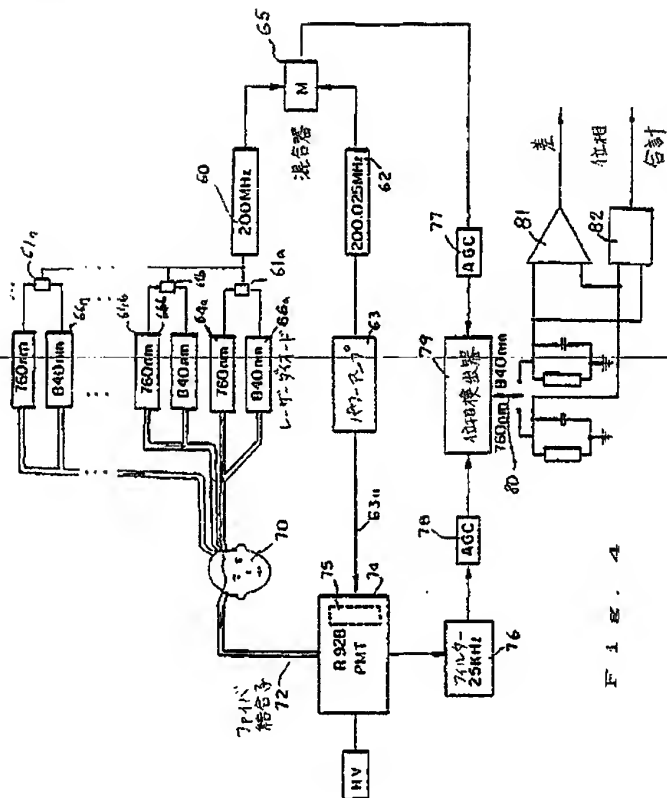


図 4

(58)

特表平10-510626

【図4】

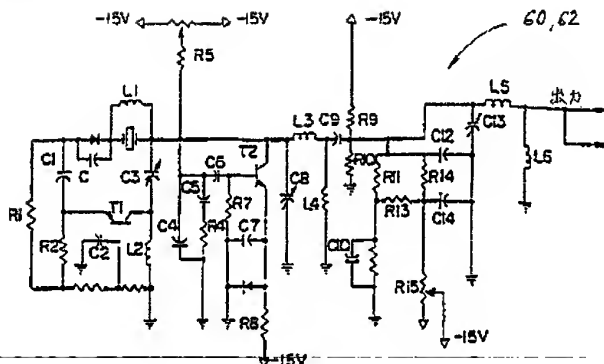


FIG. 4A

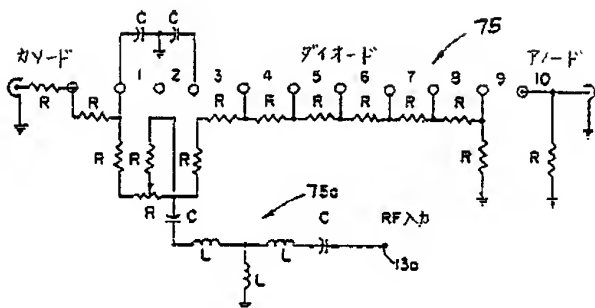
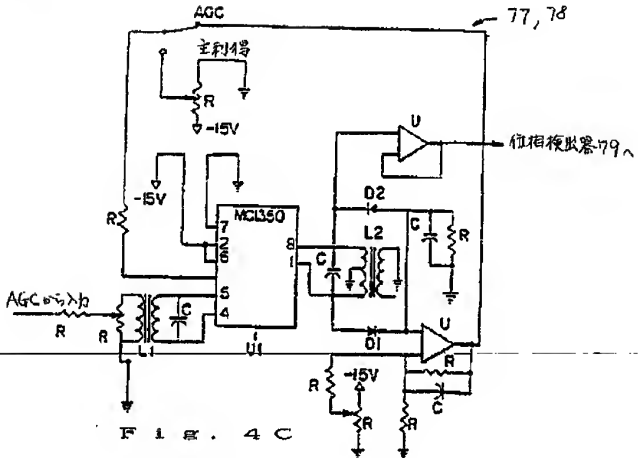


FIG. 4B

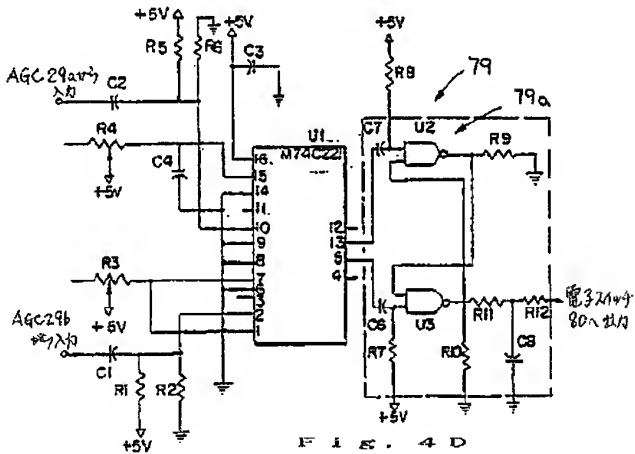
(59)

特表平10-510626

【図 4】



F i g . 4 C

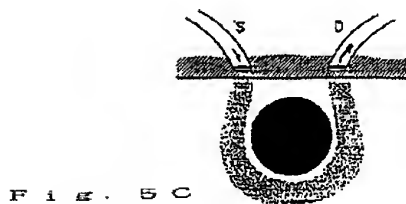
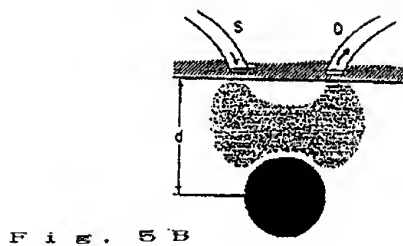
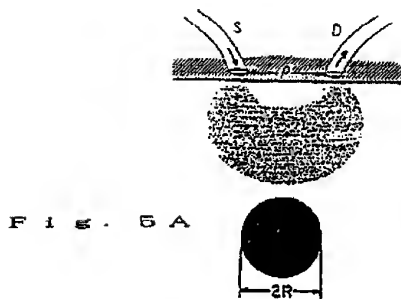


F i g . 4 D

(60)

特表平10-510626

【図5】

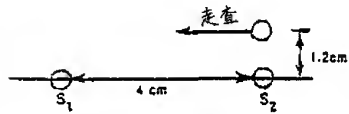


(61)

特表平10-510626

【図6】

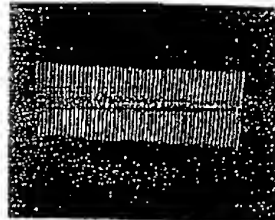
F i g . 6



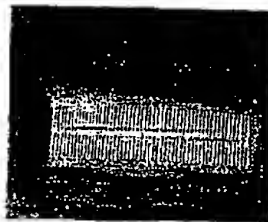
F i g . 6 A



F i g . 6 B



F i g . 6 C



(62)

特表平10-510626

【図7】

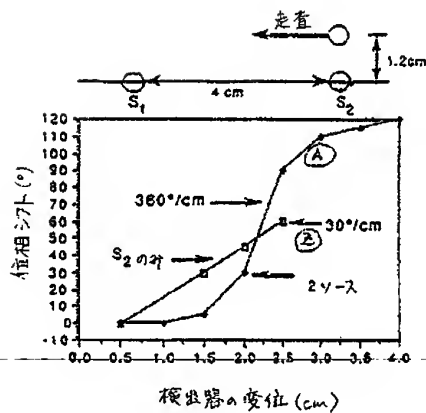
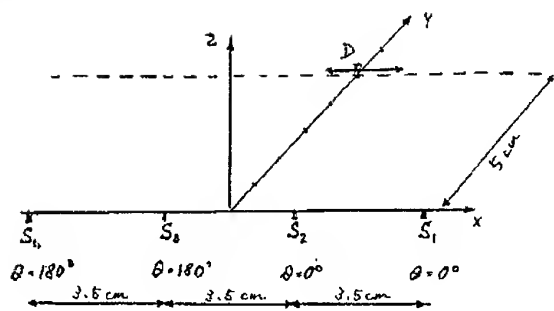


FIG. 7

(63)

特表平10-510626

【図8】

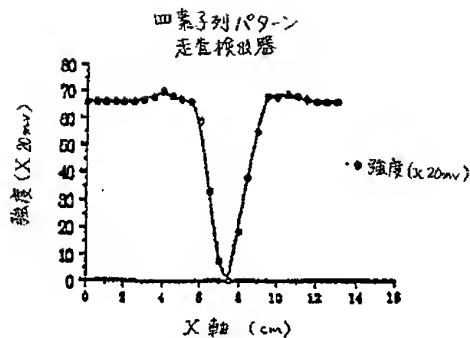


F i g . 8 A

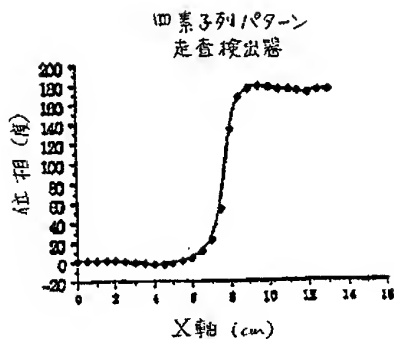
(64)

特表平10-510626

【図8】



F i g . 8 B

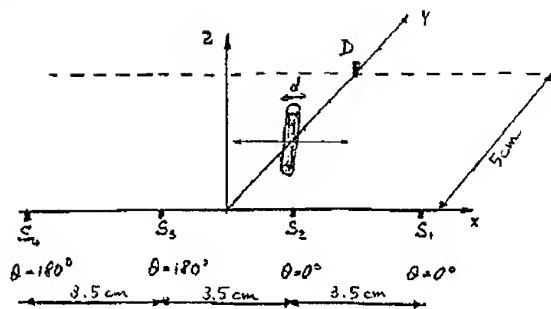


F i g . 8 C

(65)

特表平10-510626

【図 9】



F i g . 9 A

(66)

特許平10-510626

【図9】

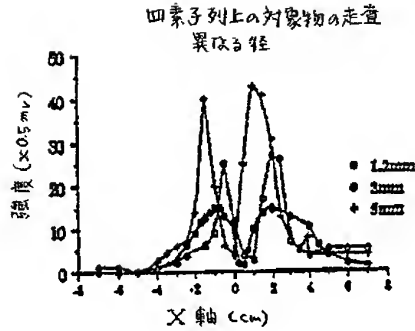


Fig. 9B

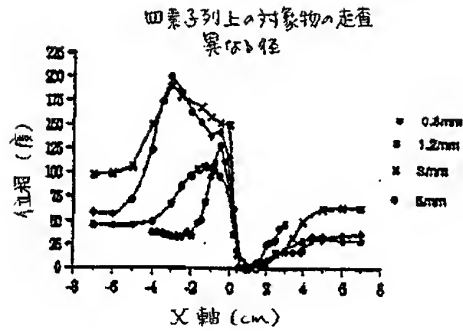
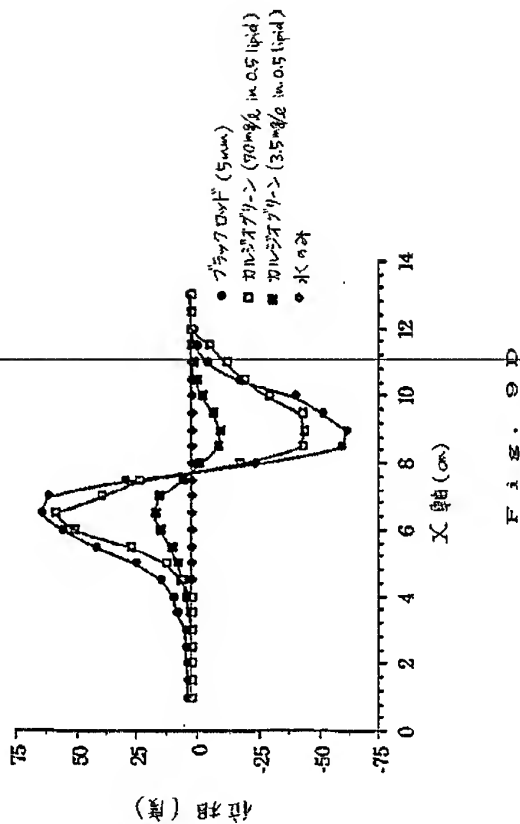


Fig. 9C

特表平10-510626

(67)

【図9】



(68)

特表平10-510626

【図10】

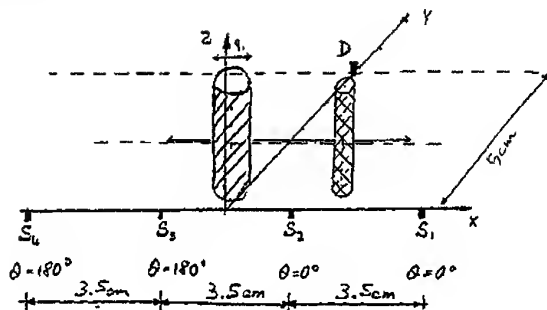


FIG. 10A

(69)

特許平10-510626

【図10】

四素子列上での二つの目標物の走査

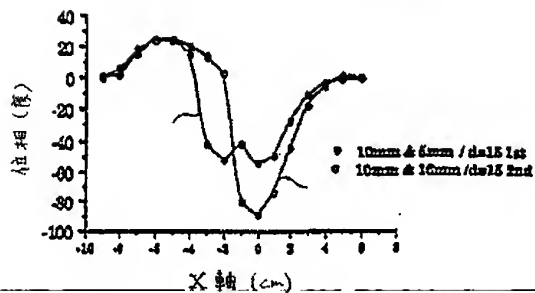


Fig. 10B

(70)

特表平10-510626

【図11】

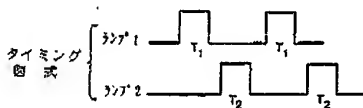
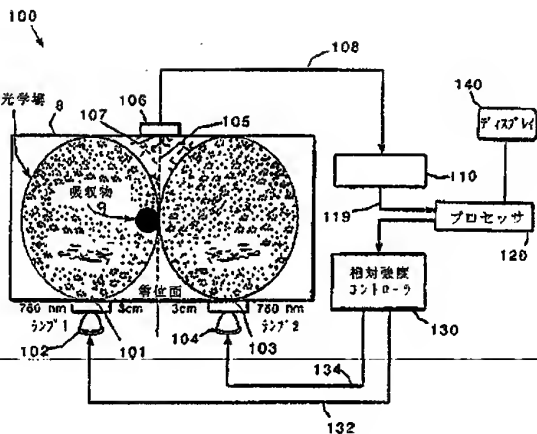


Fig. 11

(71)

特表平10-510626

【図12】

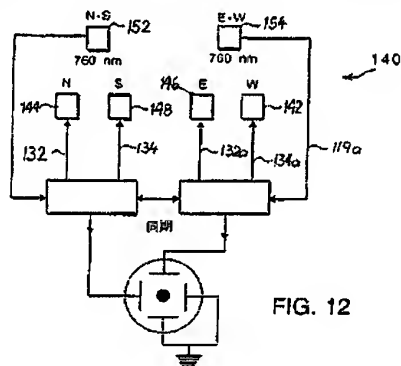
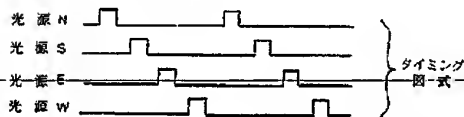
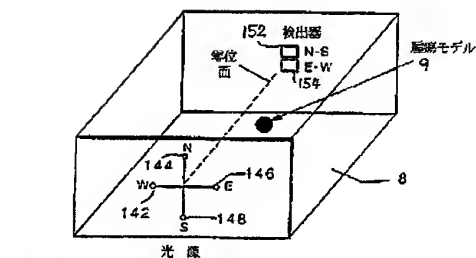
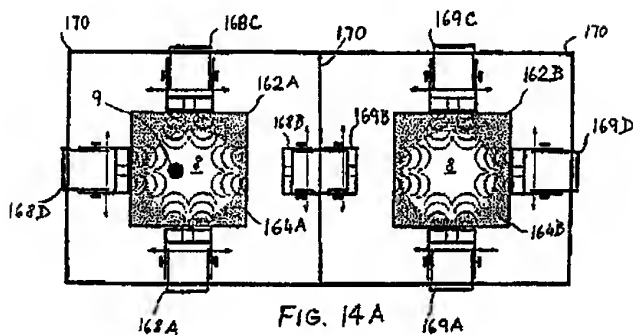
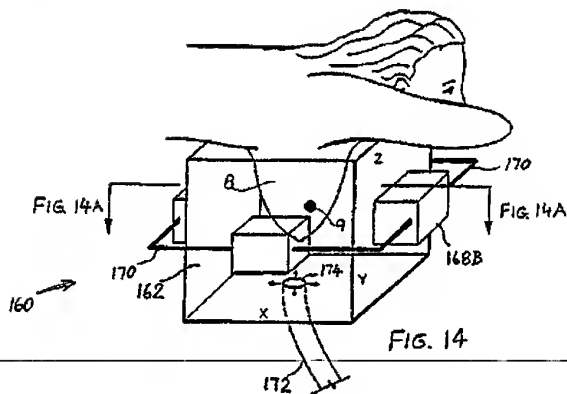


FIG. 12

(73)

特表平10-510626

【図14】



(74)

特表平10-510626

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US95/15694		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC8: A51B 5/03 US CL: 128/665 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S.: 128/633, 654, 665: 350/33-41, 345: 364/413.09 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X ¹ P ¹	US, A, 5,416,582 (KNUTSON ET AL.) 18 May 1995, see column 8 lines 19-33.	1-6, 9-21		
A	US, A, 5,213,105 (GRATTON ET AL.) 25 May 1993, see entire document.	1-21		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family process.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> *¹ document defining the general state of the art which is not referred to by part of particular reference *² earlier document published on or after the international filing date *³ document which may derive directly or indirectly from the invention or which is cited to establish the prior art of another claim or other special reason for citation *⁴ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *⁵ document published prior to the international filing date but not then in publicly accessible form </td> <td style="vertical-align: top;"> *⁶ later document published after the international filing date or prior date of priority but in which the invention is not disclosed or is disclosed in a manner which is not as claimed in the claims of the present application *⁷ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel in the state of the art as disclosed in the document or as derived therefrom *⁸ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom *⁹ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom *¹⁰ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom </td> </tr> </table>			* ¹ document defining the general state of the art which is not referred to by part of particular reference * ² earlier document published on or after the international filing date * ³ document which may derive directly or indirectly from the invention or which is cited to establish the prior art of another claim or other special reason for citation * ⁴ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * ⁵ document published prior to the international filing date but not then in publicly accessible form	* ⁶ later document published after the international filing date or prior date of priority but in which the invention is not disclosed or is disclosed in a manner which is not as claimed in the claims of the present application * ⁷ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel in the state of the art as disclosed in the document or as derived therefrom * ⁸ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom * ⁹ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom * ¹⁰ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom
* ¹ document defining the general state of the art which is not referred to by part of particular reference * ² earlier document published on or after the international filing date * ³ document which may derive directly or indirectly from the invention or which is cited to establish the prior art of another claim or other special reason for citation * ⁴ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * ⁵ document published prior to the international filing date but not then in publicly accessible form	* ⁶ later document published after the international filing date or prior date of priority but in which the invention is not disclosed or is disclosed in a manner which is not as claimed in the claims of the present application * ⁷ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel in the state of the art as disclosed in the document or as derived therefrom * ⁸ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom * ⁹ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom * ¹⁰ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as derived from the invention as claimed in the claims of the present application or as derived therefrom			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
12 MARCH 1996		27 MAR 1996		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box 101 Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 205-3230		Authorized officer ERIC F. WINAKUR Telephone No. (703) 308-0852		

Form PCT/ISA/210 (second sheet/July 1992)

特表平10-510626

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】平成15年5月13日(2003. 5. 13)

【公表番号】特表平10-510626

【公表日】平成10年10月13日(1998. 10. 13)

【年道号数】

【出願番号】特願平8-519119

【国際特許分類第7版】

G01N 21/17

A61B 19/09

[F I]

G01N 21/17

A

A61B 19/09

E

平 続 補 正 書

(2) 請求の範囲を訂正の通り訂正する。

平成14年12月4日

特許庁長官 殿

1. 訂正の表示

平成 8年特許第519119号

2. 補正の事項

位 所 アメリカ合衆国、10104 ペンシロバニア、
フィラデルフィア、ハイン ストリート 4014

表 示 インベンフィング テクノロジ、イノク

3. 代 理 人

〒100-0005

所 在 東京部千代田区丸の内3-5-3、西ビル602号室
電 話 (03) 5561 1561 (FAX)

氏 名 (5444) 市野士 岡 藤 圭 告



4. 補正対象部分 請求の範囲

5. 補正対象部分 請求の範囲

6. 補正の内容 請求の範囲

